



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0073542  
(43) 공개일자 2025년05월27일

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)<br/>A61P 35/00 (2006.01) C07D 221/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 487/04 (2022.08)<br/>A61K 31/519 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2025-7015844(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2019년02월26일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2020-7028226<br/>원출원일자(국제) 2019년02월26일<br/>심사청구일자 2022년02월25일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2025년05월14일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2019/019557</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/173082<br/>국제공개일자 2019년09월12일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>62/641,149 2018년03월09일 미국(US)<br/>62/755,163 2018년11월02일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>리커리엄 아이피 홀딩스, 엘엘씨<br/>미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 200 사이언스 센터 드라이브 10275</p> <p>(72) 발명자<br/>후양, 피터 친후아<br/>미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드 투 더 큐어 10835<br/>번커, 케빈, 듀언<br/>미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드 투 더 큐어 10835<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인에이아이피</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 치환된 1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

(57) 요약

화학식 (I)의 화합물이 본 명세서에 제공된다. 이러한 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 조성물은 과도한 세포 증식을 특징으로 하는 상태, 예컨대 유방암을 포함한 질환 또는 상태를 치료하는데 유용하다.

(52) CPC특허분류

**A61P 35/00** (2018.01)

**C07D 221/04** (2013.01)

(72) 발명자

**보렌, 브랜트, 클레이튼**

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드  
투 더 큐어 10835

**헥데, 사이, 가자난**

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드  
투 더 큐어 10835

**리우, 후이**

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드  
투 더 큐어 10835

**언니, 아디티아, 크리쉬난**

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드  
투 더 큐어 10835

**아브라함, 씨니**

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드  
투 더 큐어 10835

**홉킨스, 채드, 다니엘**

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드  
투 더 큐어 10835

**팔리왈, 순일**

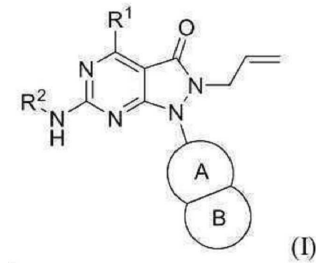
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드  
투 더 큐어 10835

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법으로,

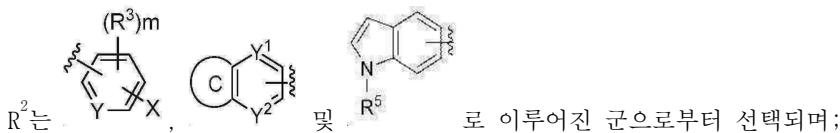


상기 식에서,

$R^1$ 은 수소, 할로젠, 및 비치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

고리 A는 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 고리 A가 치환된 경우, 고리 A는 할로젠, 비치환된  $C_1-C_4$  할로알킬 및 비치환된  $C_1-C_4$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

고리 B는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 고리 B가 치환된 경우, 고리 B는 할로젠, 하이드록시, 아미노, 비치환된  $-NHC(O)C_1-C_6$  알킬, 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬 및 비치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환되고;



$m$ 은 0, 1, 2 또는 3이고;

$R^3$ 은 할로젠, 및 비치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

X는 치환된 또는 비치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이고, 여기서 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이 치환된 경우, 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 할로젠, 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 아미노,  $-CH_2OH$  및  $-N(CH_3)_2$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되고;

Y는 CH 또는 N이며;

$Y^1$ 은  $CR^{4A}$  또는 N이고;

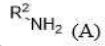
$Y^2$ 은  $CR^{4B}$  또는 N이며;

고리 C는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 고리 C가 치환된 경우, 고리 C는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬 및  $-(CO)-CH_3$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되고;

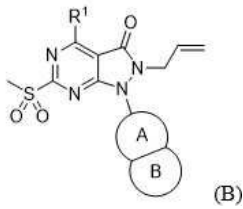
$R^{4A}$  및  $R^{4B}$ 는 수소, 할로젠 및 비치환된  $C_1-4$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

$R^5$ 는 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이고, 여기서  $R^5$ 가 치환된 경우,  $R^5$ 는 비치환된  $C_1$ - $C_4$  알킬, 할로젠, 하이드록시 및 비치환된  $C_1$ - $C_4$  할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되고,

상기 방법은, 하기 구조를 갖는 화학식 (A)의 화합물을, 하기 구조를 갖는 화학식 (B)의 화합물과 커플링시켜, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것을 포함하는, 제조 방법:



상기 식에서,  $R^2$ 는 위에서 정의된 것과 같고,

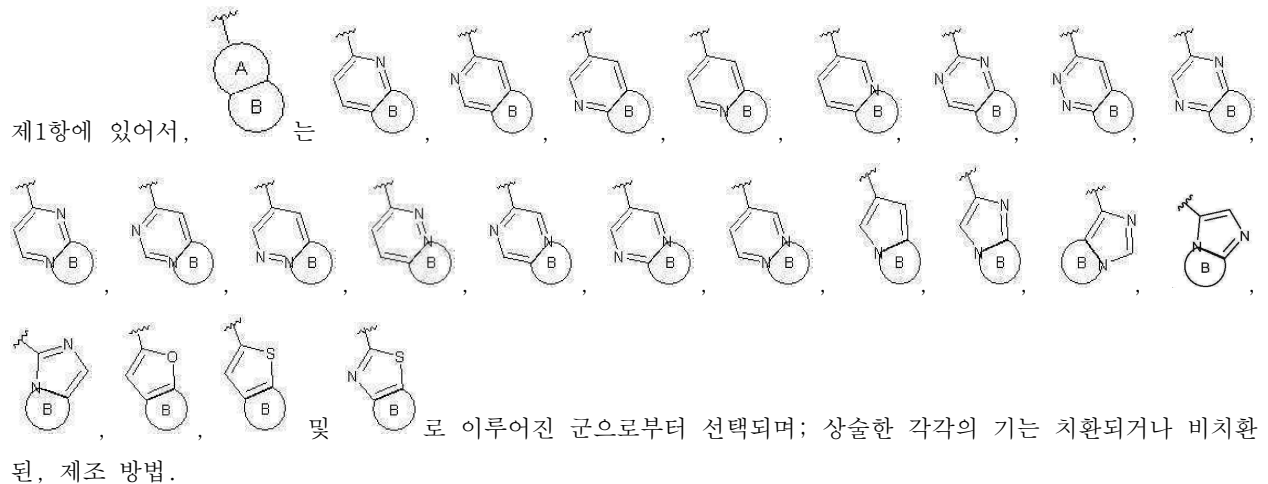


상기 식에서,  $R^1$ , 고리 A 및 고리 B는 위에서 정의된 것과 같다.

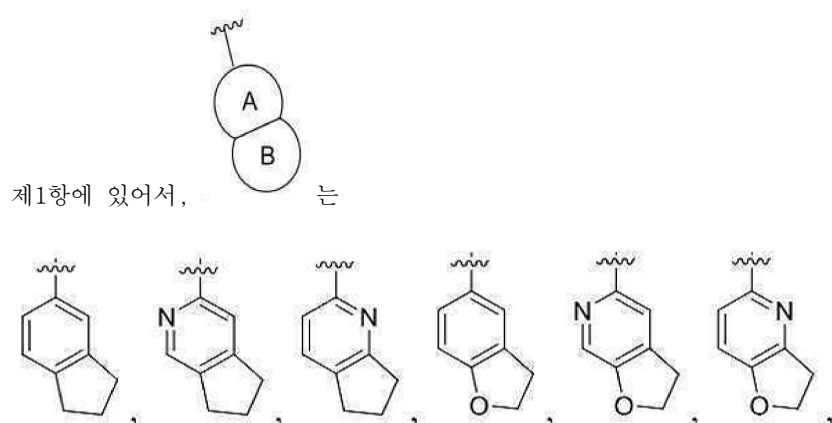
## 청구항 2

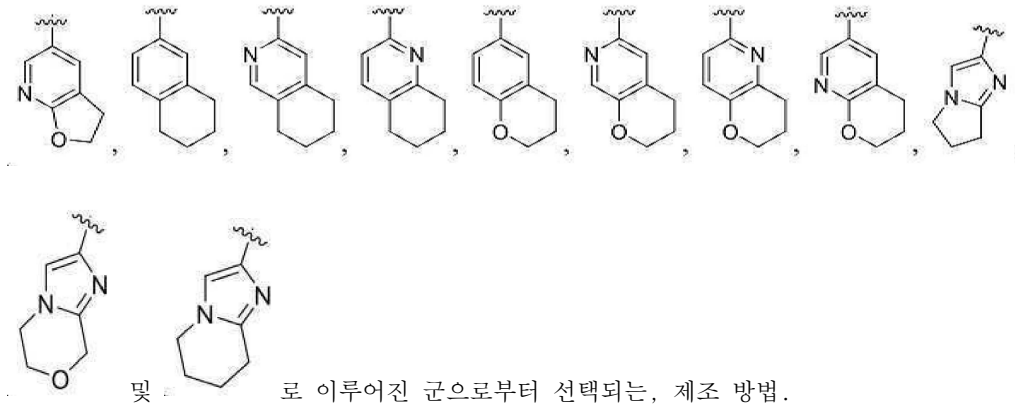
제1항에 있어서,  $R^1$ 이 수소인, 제조 방법.

## 청구항 3

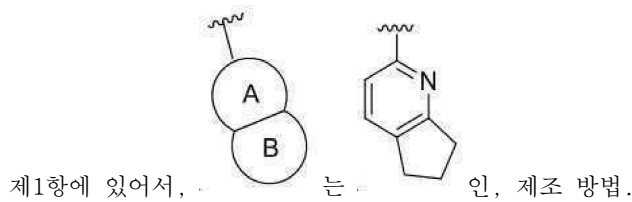


## 청구항 4





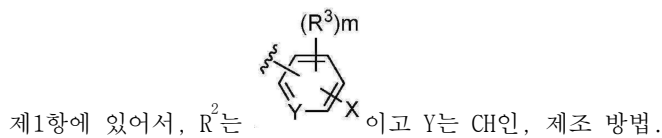
#### 청구항 5



#### 청구항 6

제1항에 있어서, 고리 B는 플루오로, 하이드록시, 아미노,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ , 비치환된 메틸 및 비치환된 에틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된, 제조 방법.

#### 청구항 7



#### 청구항 8

제1항에 있어서, X는 치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴인 제조 방법.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, X는 치환된 또는 비치환된 아제티딘, 치환된 또는 비치환된 옥세탄, 치환된 또는 비치환된 다이아제티딘, 치환된 또는 비치환된 아자옥세탄, 치환된 또는 비치환된 피롤리딘, 치환된 또는 비치환된 테트라하이드로퓨란, 치환된 또는 비치환된 이미다졸린, 치환된 또는 비치환된 피라졸리딘, 치환된 또는 비치환된 피페리딘, 치환된 또는 비치환된 테트라하이드로피란, 치환된 또는 비치환된 피페라진, 치환된 또는 비치환된 모르폴린, 및 치환된 또는 비치환된 다이옥산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제조 방법.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, X는 치환된 또는 비치환된 피페라진인 제조 방법.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, X는 치환된, 제조 방법.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, X는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 치환된, 제조 방법.

#### 청구항 13

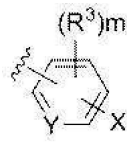
제1항에 있어서, X는  인 제조 방법.

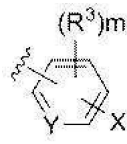
#### 청구항 14

제1항에 있어서, m은 0인 제조 방법.

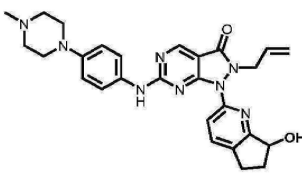
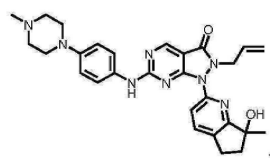
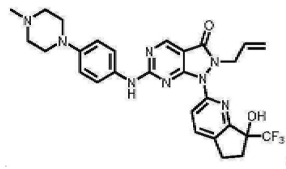
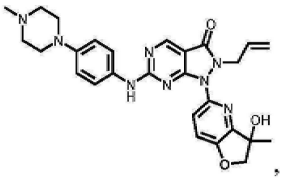
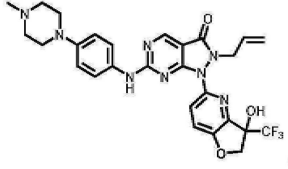
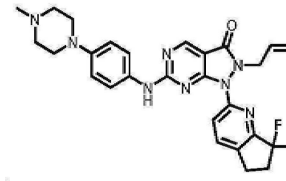
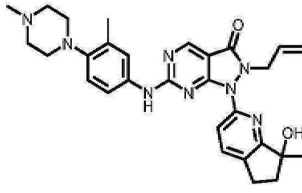
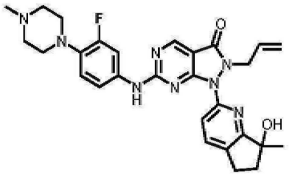
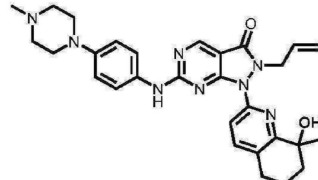
#### 청구항 15

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>은 수소이고; 고리 A는 비치환된 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 고리 B는 하이드록시 및 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환되는 치환된

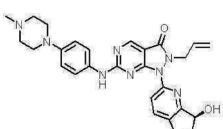
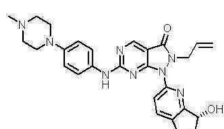
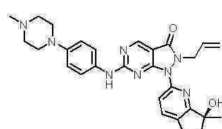


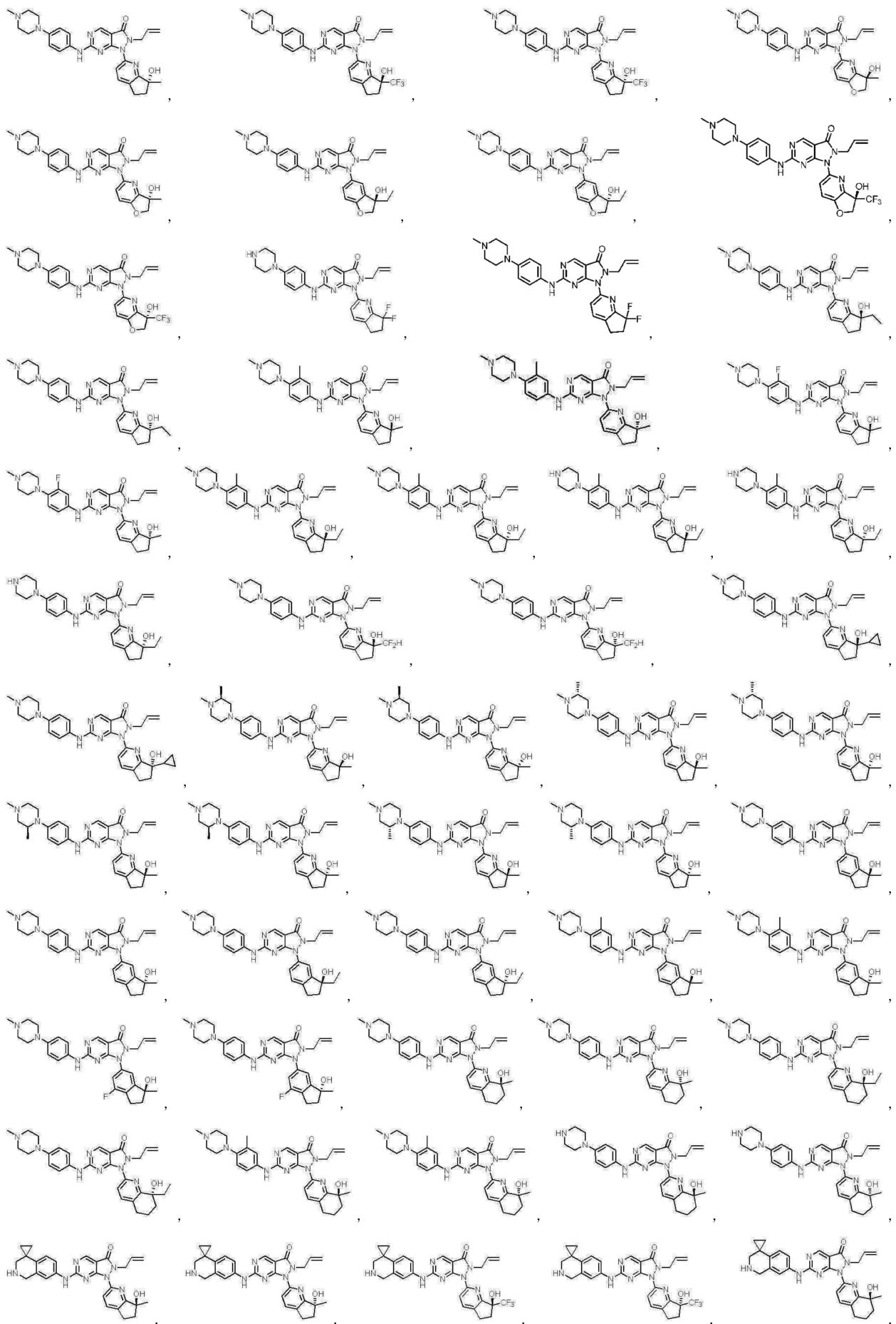
모노사이클릭 5원 카르보사이클릴이고; R<sup>2</sup>는  이고; Y는 CH이고; m은 0이고; X는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 치환된, 치환된 피페라진인, 제조 방법.

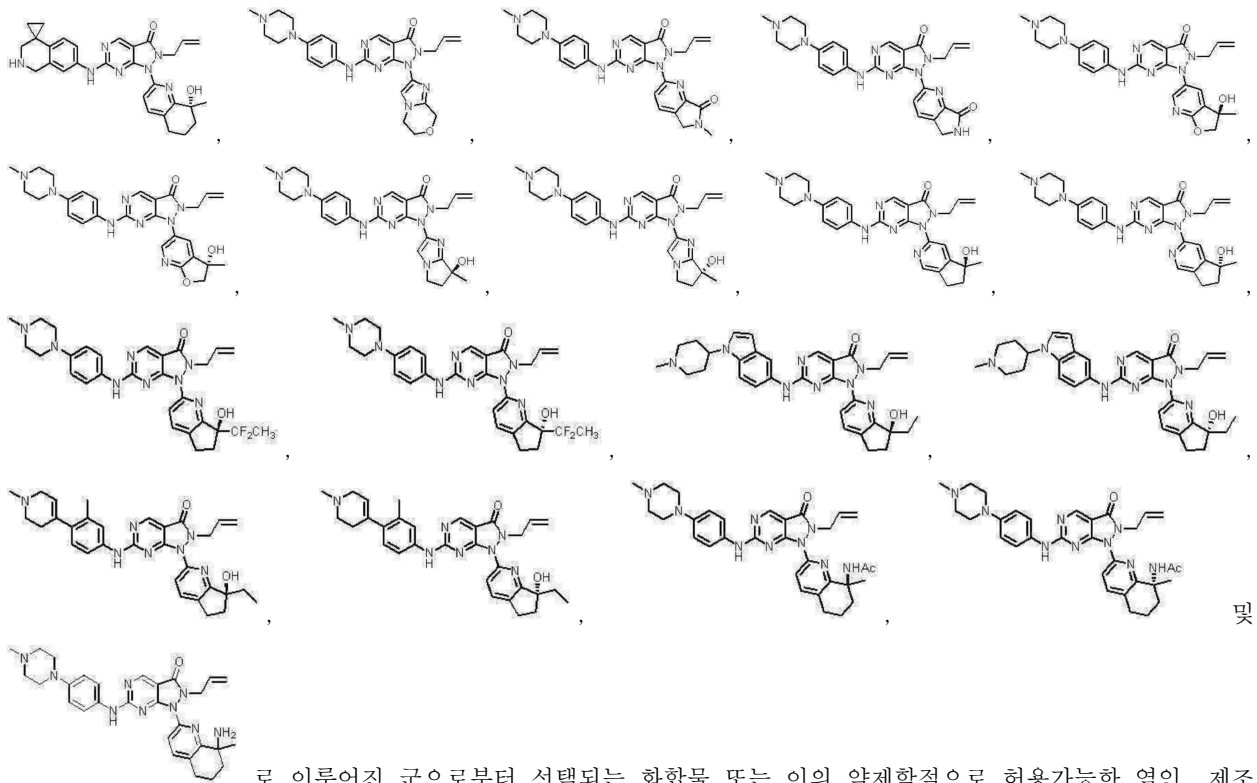
#### 청구항 16

제1항에 있어서, 상기 화합물이, , , , , , , , , 및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 제조 방법.

#### 청구항 17

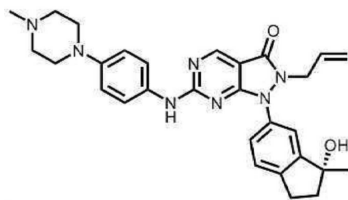
제1항에 있어서, 상기 화합물이, , , 및  ,





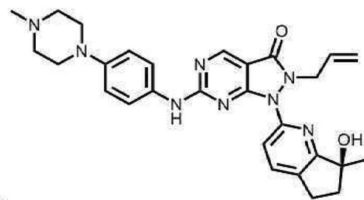
로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 제조 방법.

#### 청구항 18



제1항에 있어서, 상기 화합물이 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 제조 방법.

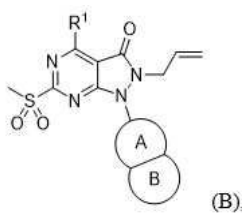
#### 청구항 19



제1항에 있어서, 상기 화합물이 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 제조 방법.

#### 청구항 20

하기 구조를 갖는 화학식 (B)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

$R^1$ 은 수소, 할로겐, 및 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

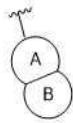
고리 A는 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

고리 B는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카보사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

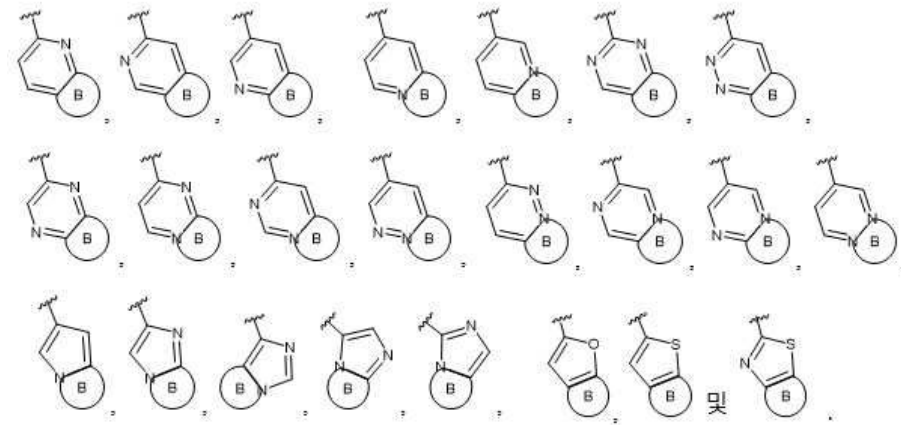
#### 청구항 21

제20항에 있어서,  $R^1$ 은 수소인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 22



제20항에 있어서, 는, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



#### 청구항 23

제20항에 있어서, 고리 A는 비치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 24

제20항에 있어서, 고리 B는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 5-7원 카보사이클릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

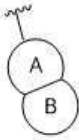
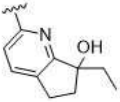
#### 청구항 25

제20항에 있어서, 고리 B는 치환된 모노사이클릭 5원 카보사이클릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

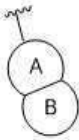
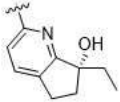
#### 청구항 26

제20항에 있어서, 고리 B는 플루오로, 하이드록시, 아미노, 비치환된  $-NHC(O)C_1-C_6$  알킬, 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 및 비치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

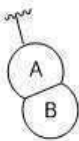
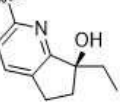
#### 청구항 27

제20항에 있어서,  는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

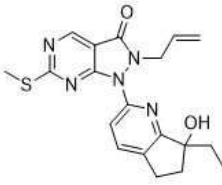
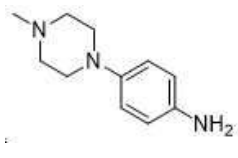
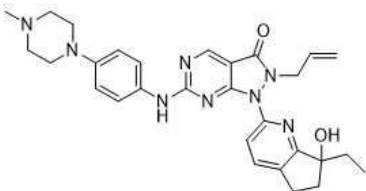
청구항 28

제20항에 있어서,  는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 29

제20항에 있어서,  는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

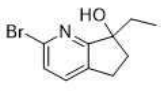
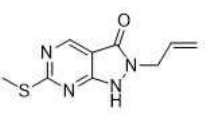
청구항 30

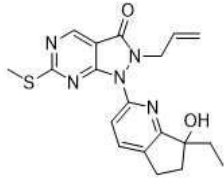
 의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을, 산화제 및  의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 반응시키는 것을 포함하  
 는, 구조식  의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 산화제가 메타-클로로퍼옥시벤조산(m-CPBA)인, 제조 방법.

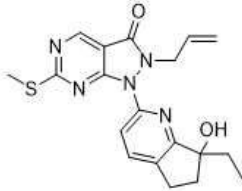
청구항 32

제30항에 있어서,  의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을,  
 의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 반응시켜,



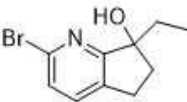
의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것을 추가로 포함하는, 제조 방법.

### 청구항 33



의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 34



의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 우선권 출원의 참조에 의한 인용

[0002] 2018년 3월 9일자로 출원된 미국 가출원 제62/641149호 및 2018년 11월 2일자로 출원된 미국 가출원 제 62/755163호를 포함하여, 외국 또는 국내 우선권 주장이 예를 들어, 본 출원과 함께 제출된 출원 데이터 시트 또는 출원서에서 확인되는 모든 출원은 37 CFR 1.57, 및 규칙 4.18 및 20.6 하에서 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 출원은 WEE1 억제제인 화합물, 및 암과 같은 과도한 세포 증식을 특징으로 하는 질환을 치료하기 위해 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0005] WEE1 키나제는 유사분열 진입 전에 DNA 수복을 위해 G2-M 세포-주기 체크포인트 정지에서 역할을 한다. 정상 세포는 G1 정지 시에 손상된 DNA를 수복한다. 암 세포는 종종 결손 G1-S 체크포인트를 가지며, DNA 수복을 위한 기능적 G2-M 체크포인트에 의존한다. WEE1은 다양한 암 종류에서 과발현된다.

### 발명의 내용

[0006] 일부 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0007] 본 명세서에 개시된 일부 실시 형태는 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량과, 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0008] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 본 명세서에 기재된 암을 앓고 있는 대상에게 투여하는 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키고/시키거나 치료하는 방법에 관

한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 개선시키고/시키거나 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 개선시키고/시키거나 치료하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0009] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양을 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 상기 악성 종양 또는 종양의 복제를 억제하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양의 복제를 억제하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양의 복제를 억제하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0010] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 앓고 있는 대상의 악성 종양 또는 종양을 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양을 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양을 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0011] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 본 명세서에 기재된 암 유래의 암 세포에 제공하는 것을 포함할 수 있는, 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키는 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키는) 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시키기 위한 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키기 위한) 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시키기 위한 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키기 위한), 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학

적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0012]

본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 사용하여 WEE1의 활성을 억제시키는 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키는) 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시켜 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시켜) 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시켜 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시켜) 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014]

WEE1은 세포 DNA 손상에 반응하여 유사분열로의 진입을 방지하는 ATR 매개 G2 세포 주기 체크포인트 제어의 중요한 성분인 티로신 키나제이다. ATR은 CHK1을 인산화시키고 활성화시키며, 결국 WEE1을 활성화시켜, Tyr15에서 사이클린 의존성 키나제 1(CDK1)의 선택적 인산화를 유도함으로써, CDK1-사이클린 B 복합체를 안정화시키고 세포 주기의 진행을 중단시킨다. 이러한 과정은 유사분열로 진입하기 전에 중앙 세포에게 손상된 DNA를 복구하는 시간을 허용함으로써 생존 이점을 부여한다. WEE1의 억제는 G2 체크포인트를 제거하여, DNA 손상을 갖는 암 세포가 예정되지 않은 유사분열에 진입하도록 하여, 분열 세포사를 통해 세포 사멸되는 것을 촉진하게 된다. 따라서, WEE1 억제는 시스플라틴과 같은 DNA 손상제에 대해 중앙을 감작시켜, 중앙 세포사를 유도할 가능성이 있다.

[0015]

정의

[0016]

달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 언급된 모든 특허, 출원, 공개 출원 및 기타 간행물은 달리 언급되지 않는 한 전체적으로 참고로 포함된다. 본 명세서에서의 하나의 용어에 대해 복수의 정의가 존재하는 경우에, 달리 언급되지 않는 한 이 섹션에 있는 것들이 우선한다.

[0017]

기가 "임의로 치환된" 것으로 기재되어 있을 때마다, 그 기는 비치환되거나 하나 이상의 지시된 치환기로 치환될 수 있다. 마찬가지로, 기가 "비치환 또는 치환된" 것으로 기재되어 있는 경우, 치환된다면, 치환기(들)는 하나 이상의 지시된 치환기로부터 선택될 수 있다. 치환기가 지시되지 않는 경우, 지시된 "임의로 치환된" 또는 "치환된" 기가 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 사이클로알킬(알킬), 헤테로아릴(알킬), 헤테로사이클릴(알킬), 하이드록시, 알콕시, 아실, 시아노, 할로젠, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, C-카르복시, O-카르복시, 니트로, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 하이드록시알킬, 할로알콕시, 아미노, 일치환 아민기, 이치환 아민기 및 아민(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)로부터 개별적으로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기(들)로 치환될 수 있음을 의미한다.

[0018]

본 명세서에 사용되는 "C<sub>a</sub> 내지 C<sub>b</sub>"(여기서, "a" 및 "b"는 정수임)는 기의 탄소 원자수를 지칭한다. 지시된 기는 "a" 내지 "b"(중점 포함)개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, "C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬" 기는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 모든 알킬기, 즉, CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-

및  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -를 지칭한다. "a"와 "b"가 지정되지 않은 경우, 이러한 정의에 기재된 가장 넓은 범위가 가정되어야 한다.

- [0019] 2개의 "R" 기가 "함께 취해진" 것으로 기재되어 있는 경우, R 기 및 이들이 부착되어 있는 원자는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있다. 예를 들어, 제한없이,  $\text{NR}^a\text{R}^b$  기의  $\text{R}^a$  및  $\text{R}^b$ 가 "함께 취해진" 것으로 나타내는 경우, 이들은 서로 공유 결합하여 하기 고리를 형성함을 의미한다:



- [0021] 본 명세서에 사용되는 용어 "알킬"은 완전 포화 지방족 탄화수소기를 지칭한다. 알킬 부분은 분지쇄 또는 직쇄 일 수 있다. 분지쇄 알킬기의 예로는 아이소-프로필, sec-부틸, t-부틸 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 직쇄 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 알킬기는 1개 내지 30개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본 명세서에 나타날 때마다, "1 내지 30"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 나타내며; 예를 들어, "1개 내지 30개의 탄소 원자"는 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등의 30개 이하의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우도 포함한다). 알킬기는 또한 1개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킬일 수 있다. 알킬기는 또한 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 알킬기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

- [0022] 본 명세서에 사용되는 용어 "알케닐"은 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는, 탄소 이중 결합(들)을 포함하는 탄소 원자수가 2 내지 20인 1가 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타낸다. 알케닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

- [0023] 본 명세서에 사용되는 용어 "알키닐"은 1-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는, 탄소 삼중 결합(들)을 포함하는 탄소 원자수가 2 내지 20인 1가 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타낸다. 알키닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

- [0024] 본 명세서에 사용되는 "사이클로알킬"은 완전 포화(이중 결합 또는 삼중 결합 없음) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리계를 나타낸다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "융합된"은 2개의 원자 및 1개의 결합을 공유하는 2개의 고리를 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "가교된 사이클로알킬"은 사이클로알킬이 인접하지 않은 원자를 연결하는 하나 이상의 원자의 결합을 포함하는 화합물을 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "스피로"는 1개의 원자를 공유하고, 2개의 고리가 가교에 의해 연결되지 않은 2개의 고리를 나타낸다. 사이클로알킬기는 고리(들)에 3개 내지 30개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 20개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3개 내지 6개의 원자를 포함할 수 있다. 사이클로알킬기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 모노-사이클로알킬기의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함하나, 이에 결코 한정되지 않는다. 융합된 사이클로알킬기의 예로는 데카하이드로나프탈레닐, 도데카하이드로-1H-페날레닐 및 테트라데카하이드로안트라세닐이 있고; 가교된 사이클로알킬기의 예로는 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 아다만타닐 및 노르보르나닐이 있으며; 스피로 사이클로알킬기의 예로는 스피로[3.3]헵탄 및 스피로[4.5]데칸이 포함된다.

- [0025] 본 명세서에 사용되는 "사이클로알케닐"은 적어도 하나의 고리에 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리계를 지칭하지만; 2개 이상의 고리가 존재하는 경우, 이중 결합은 모든 고리에 걸쳐 완전히 비편재화된  $\pi$  전자계를 형성할 수 없다(그렇지 않으면, 그 기는 본 명세서에 정의된 "아릴"일 것이다). 사이클로알케닐기는 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3개 내지 6개의 원자를 포함할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될 수 있다. 사이클로알케닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

- [0026] 본 명세서에 사용되는 "카르보사이클릴"은 비방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리계를 나타낸다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 본 명세서에 기재된 바와 같이, 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될 수 있다. 카르보사이클릴기는 고리(들)에 3개 내지 30개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 20개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3개 내지 6개의

원자를 포함할 수 있다. 카르보사이클릴기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 카르보사이클릴기의 예로는 본 명세서에 정의된 사이클로알킬기 및 사이클로알케닐기, 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 2,3-다이하이드로-1H-인덴, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린 및 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘의 비방향족 부분을 포함하나, 이에 결코 한정되지 않는다.

[0027] 본 명세서에 사용되는 "아릴"은 모든 고리에 걸쳐 완전히 비편재화된  $\pi$  전자계를 갖는 카르보사이클릭(모두 탄소) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리계(2개의 카르보사이클릭 고리가 화학 결합을 공유하는 융합 고리계 포함)를 나타낸다. 아릴기의 탄소 원자수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 아릴기는  $C_6$ - $C_{14}$  아릴기,  $C_6$ - $C_{10}$  아릴기 또는  $C_6$  아릴기일 수 있다. 아릴기의 예로는 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0028] 본 명세서에 사용되는 "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로 원자(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로 원자), 즉, 질소, 산소 및 황을 포함하나, 이에 한정되지 않는 탄소 이외의 원소를 포함하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리계(완전히 비편재화된  $\pi$  전자계를 갖는 고리계)를 지칭한다. 헤테로아릴기의 고리(들)의 원자수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴기는 고리(들)에 4개 내지 14개의 원자, 고리(들)에 5개 내지 10개의 원자, 또는 고리(들)에 5개 내지 6개의 원자, 예컨대 9개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 8개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 7개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 8개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 7개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 6개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 5개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로 원자; 5개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 4개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 4개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 또는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자를 포함할 수 있다. 게다가, 용어 "헤테로아릴"은 1개 이상의 아릴 고리 및 1개 이상의 헤테로아릴 고리 또는 2개 이상의 헤테로아릴 고리와 같은 2개의 고리가 하나 이상의 화학 결합을 공유하는 융합 고리계를 포함한다. 헤테로아릴 고리의 예로는 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤족사졸, 1,2,3-옥사다리아졸, 1,2,4-옥사다리아졸, 티아졸, 1,2,3-티아다리아졸, 1,2,4-티아다리아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 아이속사졸, 벤조아이속사졸, 아이소티아졸, 트리아아졸, 벤조트리아아졸, 티아다리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 푸린, 프테리딘, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴놀살린, 신놀린 및 트리아아진을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0029] 본 명세서에 사용되는 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴"은 3원, 4원, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 내지 18원 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리아사이클릭 고리계를 지칭하는데, 여기서 탄소 원자는 1개 내지 5개의 헤테로 원자와 함께 상기 고리계를 구성한다. 헤테로사이클은 임의로 하나 이상의 불포화 결합을 포함할 수 있지만, 상기 불포화 결합은 완전히 비편재화된  $\pi$  전자계가 모든 고리에 걸쳐 발생하지 않도록 위치된다. 헤테로 원자(들)는 산소, 황 및 질소를 포함하나, 이에 한정되지 않는 탄소 이외의 원소이다. 헤테로사이클은 하나 이상의 카르보닐 또는 티오키르보닐 작용기를 추가로 포함할 수 있어서, 그 정의에 옥소계 및 티오계, 예컨대 락탐, 락톤, 환상 이미드, 환상 티오이미드 및 환상 카르바메이트가 포함되게 할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로 형태로 함께 결합될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "융합된"은 2개의 원자 및 1개의 결합을 공유하는 2개의 고리를 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "가교된 헤테로사이클릴" 또는 "가교된 헤테로알리사이클릴"은 상기 헤테로사이클릴 또는 헤테로알리사이클릴이 인접하지 않은 원자를 연결하는 하나 이상의 원자의 결합을 포함하는 화합물을 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 용어 "스피로"는 1개의 원자를 공유하고, 2개의 고리가 가교에 의해 연결되지 않은 2개의 고리를 나타낸다. 헤테로사이클릴기 및 헤테로알리사이클릴기는 고리(들)에 3개 내지 30개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 20개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 10개의 원자, 고리(들)에 3개 내지 8개의 원자 또는 고리(들)에 3개 내지 6개의 원자, 예를 들어, 5개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 4개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 4개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로 원자; 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로 원자; 1개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로 원자; 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자; 또는 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자를 포함할 수 있다. 게다가, 헤테로알리사이클릭의 모든 질소가 사차화될 수 있다. 헤테로사이클릴기 또는 헤테로알리사이클릭기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 이러한 "헤테로사이클릴" 기 또는 "헤테로알리사이클릴" 기의 예로는 1,3-다이옥신, 1,3-다이옥산, 1,4-다이옥산, 1,2-다이옥솔란, 1,3-다이옥솔란, 1,4-다이옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-다이티올, 1,3-다이티올란, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 석신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 다이옥소피페라진, 하이단토인, 다이하이드로우라실, 트리아옥산, 헥사하이드로

-1,3,5-트리아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 아이속사졸린, 아이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 피페리딘 N-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 아제판, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라하이드로피란, 4H-피란, 테트라하이드로티오피란, 티아모르폴린, 티아모르폴린 설폭사이드, 티아모르폴린 설포, 및 이들의 벤조 융합된 유사체(예를 들어, 벤즈이미다졸리디논, 테트라하이드로퀴놀린 및/또는 3,4-메틸렌다이옥시페닐)를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 스피로 헤테로사이클릴기의 예로는 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.4]옥탄 및 2-아자스피로[3.4]옥탄을 들 수 있다.

[0030] 본 명세서에 사용되는 "아르알킬" 및 "아릴(알킬)"은, 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 아릴기를 지칭한다. 아르알킬의 저급 알킬렌기 및 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 벤질, 2-페닐알킬, 3-페닐알킬 및 나프틸알킬을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0031] 본 명세서에 사용되는 "헤테로아르알킬" 및 "헤테로아릴(알킬)"은 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 헤테로아릴기를 지칭한다. 헤테로아르알킬의 저급 알킬렌기 및 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 2-티에닐알킬, 3-티에닐알킬, 푸릴알킬, 티에닐알킬, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 아이속사졸릴알킬 및 이미다졸릴알킬, 및 이들의 벤조 융합된 유사체를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0032] "헤테로알리사이클릴(알킬)" 및 "헤테로사이클릴(알킬)"은 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 헤테로사이클릭기 또는 헤테로알리사이클릭기를 지칭한다. (헤테로알리사이클릴)알킬의 저급 알킬렌기 및 헤테로사이클릭기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 테트라하이드로-2H-피란-4-일(메틸), 피페리딘-4-일(에틸), 피페리딘-4-일(프로필), 테트라하이드로-2H-티오피란-4-일(메틸) 및 1,3-티아지난-4-일(메틸)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0033] 본 명세서에 사용되는 "저급 알킬렌기"는 직쇄  $-CH_2-$  테더링(tethering) 기로, 분자 단편들을 그들의 말단 탄소 원자를 통해 연결시키도록 결합을 형성한다. 예로는 메틸렌 ( $-CH_2-$ ), 에틸렌 ( $-CH_2CH_2-$ ), 프로필렌 ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 및 부틸렌 ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 저급 알킬렌기는 저급 알킬렌기의 하나

이상의 수소 및/또는 동일 탄소 상의 2개의 수소를 사이클로알킬기(예를 들어, )로 치환함으로써 치환될 수 있다.

[0034] 본 명세서에 사용되는 용어 "하이드록시"는  $-OH$ 기를 지칭한다.

[0035] 본 명세서에 사용되는 "알콕시"는 화학식  $-OR$ 을 지칭하며, 여기서 R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)이고, 본 명세서에 정의되어 있다. 알콕시의 비제한적인 목록은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-메틸에톡시(아이소-프로폭시), n-부톡시, 아이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 페녹시 및 벤족시이다. 알콕시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0036] 본 명세서에 사용되는 "아실"은 치환기로서, 카르보닐기를 통해 연결된, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 및 헤테로사이클릴(알킬)을 지칭한다. 예로는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일 및 아크릴을 들 수 있다. 아실은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0037] "시아노" 기는  $-CN$  기를 지칭한다.

[0038] 본 명세서에 사용되는 용어 "할로젠 원자" 또는 "할로젠"은 원소 주기율표의 제7족의 방사성 안정 원자 중 어느 하나, 예컨대 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다.

[0039] "티오키아보닐" 기는  $-C(=S)R$  기를 지칭하며, 여기서 R은 0-카르복시에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 티오키아보닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0040] "O-카르바밀" 기는  $-OC(=O)N(R_A R_B)$  기를 지칭하며, 여기서  $R_A$  및  $R_B$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. O-카르바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0041] "N-카르바밀" 기는  $-ROC(=O)N(R_A)-$  기를 지칭하며, 여기서 R 및  $R_A$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐,

사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-카르바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0042] "O-티오카르바밀" 기는 " $-OC(=S)-N(R_A R_B)$ " 기를 지칭하며, 여기서  $R_A$  및  $R_B$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. O-티오카르바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0043] "N-티오카르바밀" 기는 " $ROC(=S)N(R_A)-$ " 기를 지칭하며, 여기서 R 및  $R_A$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-티오카르바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0044] "C-아미도" 기는 " $-C(=O)N(R_A R_B)$ " 기를 지칭하며, 여기서  $R_A$  및  $R_B$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. C-아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0045] "N-아미도" 기는 " $RC(=O)N(R_A)-$ " 기를 지칭하며, 여기서 R 및  $R_A$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0046] "S-설포아미도" 기는 " $-SO_2N(R_A R_B)$ " 기를 지칭하며, 여기서  $R_A$  및  $R_B$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. S-설포아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0047] "N-설포아미도" 기는 " $RSO_2N(R_A)-$ " 기를 지칭하며, 여기서 R 및  $R_A$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. N-설포아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0048] "O-카르복시" 기는 " $RC(=O)O-$ " 기를 나타내며, 여기서 R은 본 명세서에 정의된 바와 같이, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. O-카르복시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0049] 용어 "에스테르" 및 "C-카르복시"는 " $-C(=O)OR$ " 기를 지칭하며, 여기서 R은 O-카르복시에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 에스테르 및 C-카르복시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0050] "니트로" 기는 " $-NO_2$ " 기를 지칭한다.

[0051] "설페닐" 기는 " $-SR$ " 기를 지칭하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다. 설페닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0052] "설페닐" 기는 " $-S(=O)-R$ " 기를 지칭하며, 여기서 R은 설페닐에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 설페닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0053] "설포닐" 기는 " $SO_2R$ " 기를 지칭하며, 여기서 R은 설페닐에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 설포닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.

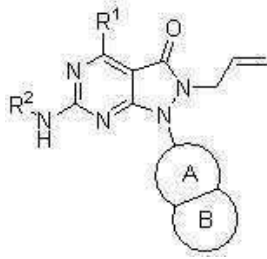
[0054] 본 명세서에 사용되는 "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 치환된 알킬기(예를 들어, 모노-할로알킬, 다이-할로알킬, 트라이-할로알킬 및 폴리할로알킬)를 지칭한다. 이러한 기는 클로로메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 1-클로로-2-플루오로메틸, 2-플루오로아이소부틸 및 펜타플루오로에틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 할로알킬은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0055] 본 명세서에 사용되는 "할로알콕시"는 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 치환된 알콕시기(예를 들어, 모노-할로알콕시, 다이-할로알콕시 및 트라이-할로알콕시)를 지칭한다. 이러한 기는 클로로메톡시, 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 1-클로로-2-플루오로메톡시 및 2-플루오로아이소부톡시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 할로알콕시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0056] 본 명세서에 사용되는 용어 "아미노"는  $-NH_2$  기를 지칭한다.

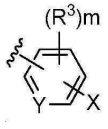
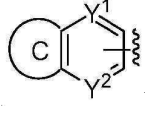
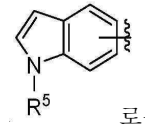
- [0057] "일치환 아민" 기는 " $-NHR_A$ " 기를 지칭하며, 여기서  $R_A$ 는 본 명세서에 정의된 바와 같이, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다.  $R_A$ 는 치환되거나 비치환될 수 있다. 일치환 아미노기의 예로는  $-NH$ (메틸),  $-NH$ (페닐) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0058] "이치환 아민" 기는 " $-NR_AR_B$ " 기를 지칭하며, 여기서  $R_A$  및  $R_B$ 는 본 명세서에 정의된 바와 같이, 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬(알킬), 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬) 또는 헤테로사이클릴(알킬)일 수 있다.  $R_A$  및  $R_B$ 는 독립적으로 치환되거나 비치환될 수 있다. 이치환 아미노기의 예로는  $-N$ (메틸)<sub>2</sub>,  $-N$ (페닐)(메틸),  $-N$ (에틸)(메틸) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0059] 본 명세서에 사용되는 "아민(알킬)" 기는  $-(\text{알킬렌})-NR'R''$  라디칼을 지칭하며, 여기서  $R'$  및  $R''$ 은 본 명세서에 정의된 바와 같이, 독립적으로 수소 또는 알킬이다. 아민(알킬)은 치환되거나 비치환될 수 있다. 아민(알킬) 기의 예로는  $-\text{CH}_2\text{NH}$ (메틸),  $-\text{CH}_2\text{NH}$ (페닐),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (메틸),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (페닐),  $-\text{CH}_2\text{N}$ (메틸)<sub>2</sub>,  $-\text{CH}_2\text{N}$ (페닐)(메틸),  $-\text{NCH}_2$ (에틸)(메틸),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (메틸)<sub>2</sub>,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (페닐)(메틸),  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2$ (에틸)(메틸) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0060] 치환기의 수가 명시되어 있지 않은 경우(예를 들어, 할로알킬), 하나 이상의 치환기가 존재할 수 있다. 예를 들어, "할로알킬"은 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로젠을 포함할 수 있다. 다른 예로서, " $\text{C}_1\text{-C}_3$  알콕시페닐"은 1개, 2개 또는 3개의 원자를 포함하는 하나 이상의 동일하거나 상이한 알콕시기를 포함할 수 있다.
- [0061] 본 명세서에 사용되는 라디칼은 라디칼을 포함하는 화학종이 다른 화학종에 공유 결합될 수 있도록 단일의 홀전자를 갖는 화학종을 나타낸다. 따라서, 이와 관련하여, 라디칼은 반드시 유리 라디칼은 아니다. 오히려, 라디칼은 더 큰 분자의 특정 부분을 나타낸다. 용어 "라디칼"은 용어 "기"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0062] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 그것이 투여되는 유기체에 그다지 자극을 일으키지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소실하지 않는 화합물의 염을 지칭한다. 일부의 실시 형태에서, 염은 화합물의 산부가염이다. 약제학적 염은 화합물을 무기산, 예컨대 할로젠화수소산(예를 들어, 염산 또는 브롬화수소산), 황산, 질산 및 인산(예컨대, 2,3-다이하이드록시프로필 다이하이드로젠 포스페이트)과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 염은 또한, 화합물을 유기산, 예컨대 지방족 또는 방향족 카르복실산 또는 설폰산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 석신산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 니코틴산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 트라이플루오로아세트산, 벤조산, 살리실산, 2-옥소글루타르산 또는 나프탈렌설폰산과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 염은 또한, 화합물을 염기와 반응시켜 염, 예컨대 암모늄염, 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨염, 칼륨염 또는 리튬염, 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘염 또는 마그네슘염, 탄산염, 중탄산염, 다이사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민,  $\text{C}_1\text{-C}_7$  알킬아민, 사이클로헥실아민, 트라이에탄올아민, 에틸렌다이아민과 같은 유기 염기의 염, 및 아르기닌 및 라이신과 같은 아미노산과의 염을 형성함으로써 얻어질 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에 있어서, 당업자는 염이 질소계 기(nitrogen-based group; 예를 들어,  $\text{NH}_2$ )의 양성자 첨가에 의해 형성되는 경우, 질소계 기는 양전하와 결합될 수 있고(예를 들어,  $\text{NH}_2$ 는  $\text{NH}_3^+$ 가 될 수 있음), 양전하는 음전하를 띤 반대 이온(예컨대,  $\text{Cl}^-$ )에 의해 균형을 유지할 수 있음을 이해한다.
- [0063] 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 본 명세서에 기재된 임의의 화합물에서, 절대 입체화학이 명확히 표시되지 않으면, 각각의 중심은 독립적으로 R-배열 또는 S-배열, 또는 이들의 혼합체가 될 수 있음이 이해된다. 따라서, 본 명세서에 제공된 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수한(enantiomerically pure), 거울상 이성질체적으로 풍부한(enantiomerically enriched), 라세미 혼합물, 부분입체 이성질체적으로 순수한(diastereomerically pure), 부분입체 이성질체적으로 풍부한(diastereomerically enriched) 또는 입체 이성질체 혼합물일 수 있다. 또한, E 또는 Z로 정의될 수 있는 기하 이성질체를 생성시키는 하나 이상의 이중 결합(들)을 갖는 본 명세서에 기재된 임의의 화합물에서, 각각의 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z, 또는 이들의 혼합체일 수 있음이 이해된다. 마찬가지로, 기재된 임의의 화합물에서, 모든 호변 이성질체도 포함시키고자 하는 것으로 이해된다.

- [0064] 본 명세서에 개시된 화합물이 채워지지 않은 원자가를 갖는 경우, 원자가는 수소 또는 이의 동위원소, 예를 들면, 수소-1(프로튬) 및 수소-2(듀테륨)로 채워지는 것으로 이해되어야 한다.
- [0065] 본 명세서에 기재된 화합물이 동위원소로 표지될 수 있음이 이해된다. 듀테륨과 같은 동위원소로의 치환은 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 필요 용량 감소와 같은, 보다 큰 대사 안정성으로 인한 소정의 치료상 이점을 제공할 수 있다. 화합물 구조에 나타난 각 화학 원소는 상기 원소의 어떤 동위원소도 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물 구조에서, 수소 원자가 화합물에 존재하는 것으로 명시적으로 개시되거나 이해될 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 모든 위치에서, 수소 원자는 수소-1(프로튬) 및 수소-2(듀테륨)를 포함하나, 이에 한정되지 않는 수소의 임의의 동위원소일 수 있다. 따라서, 본 명세서에서의 화합물에 대한 언급은 그 문맥이 명백히 달리 지시하지 않는 한 모든 잠재적인 동위원소 형태를 포함한다.
- [0066] 본 명세서에 기재된 방법 및 배합물은 결정질 형태(화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 충전 배열을 포함하는 다형체로도 알려짐), 비결정질 상, 염, 용매화물 및 수화물을 포함하는 것으로 이해된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 용매와의 용매화 형태로 존재한다. 다른 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 비용매화 형태로 존재한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하며, 약제학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 사용한 결정화 과정 시에 형성될 수 있다. 용매가 물인 경우에 수화물이 형성되거나, 용매가 알코올인 경우에 알코올레이트가 형성된다. 게다가, 본 명세서에 제공된 화합물은 용매화 형태뿐만 아니라 비용매화 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 본 명세서에 제공된 화합물 및 방법을 위해 비용매화 형태와 동등한 것으로 간주된다.
- [0067] 일정 범위의 값이 제공되는 경우, 상한치 및 하한치, 그리고 그 범위의 상한치와 하한치 사이의 각각의 중간값이 실시 형태 내에 포함되는 것으로 이해된다.
- [0068] 본 출원에 사용되는 용어 및 어구, 및 이들의 변형은, 특히 첨부된 청구범위에서, 달리 명백히 언급되지 않는 한, 제한적인 것과 대조적으로 개방형(open ended)인 것으로 해석되어야 한다. 상술한 것의 예로서, 용어 '포함하는(including)'은 '~을(를) 포함하지만 이에 한정되지 않는', '~을(를) 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌' 등을 의미하는 것으로 해석되어야 하고; 본 명세서에 사용되는 용어 '포함하는(comprising)'은 '포함하는(including)', '함유하는(containing)', 또는 '~을(를) 특징으로 하는'과 동의어이며, 포괄적이거나 개방적이며, 추가적인, 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않으며; 용어 '갖는(having)'은 '적어도 갖는'으로 해석되어야 하고; 용어 '포함하다(include)'는 '~을(를) 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다'로 해석되어야 하고; 용어 '예'는 논의되고 있는 항목의 총괄적이거나 제한적인 목록이 아닌, 예시적인 경우를 제공하기 위해 사용되고, '바람직하게는(preferably)', '바람직한(preferred)', '원하는' 또는 '바람직한(desirable)'과 같은 용어 및 유사한 의미의 단어의 사용은 특정한 특징이 구조 또는 기능에 결정적이거나, 필수적이거나, 심지어는 중요하다는 것을 암시하는 것으로 이해되어서는 안되며, 대신에 특정 실시 형태에서 이용되거나 이용되지 않을 수 있는 대안적이거나 부가적인 특징을 강조하고자 하는 것뿐이다. 게다가, 용어 "포함하는(comprising)"은 어구 "적어도 갖는" 또는 "적어도 포함하는(including)"과 동의어로 해석되어야 한다. 화합물, 조성물 또는 장치와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "포함하는(comprising)"은 화합물, 조성물 또는 장치가 적어도 언급된 특징부들 또는 구성요소들을 포함하지만, 또한 추가의 특징부들 또는 구성요소들을 포함할 수 있음을 의미한다.
- [0069] 본 명세서에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수 용어의 사용과 관련하여, 당업자는 문맥 및/또는 적용에 적절하게 복수를 단수로 번역하고/하거나 단수를 복수로 번역할 수 있다. 다양한 단수/복수 치환은 명확성을 위해 본원에서 명시적으로 제시될 수 있다. 부정 관사("a" 또는 "an")는 복수형을 배제하지 않는다. 소정의 수단이 서로 상이한 종속항에서 언급되어 있다는 사실만으로는 이들 수단의 조합이 유리하게 사용될 수 없음을 나타내지 않는다. 청구범위 내의 임의의 참조 부호는 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0070] 화합물
- [0071] 본 명세서에 개시된 일부 실시 형태는 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

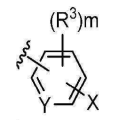


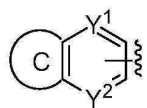
(I)

상기 식에서,  $R^1$ 은 수소, 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택될 수 있고; 고리 A는 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 선택될 수 있으며; 고리 B는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지

7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있고;  $R^2$ 는 , , 및 로부터 선택될 수 있으며; m은 0, 1, 2 또는 3일 수 있고;  $R^3$ 는 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택될 수 있으며; X는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 아민( $C_1-C_6$  알킬), 치환된 또는 비치환된  $-NH-(CH_2)_{1-6}$ -아민, 일치환 아민, 이치환 아민, 아미노, 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알콕시, 치환된 또는 비치환된  $C_3-C_6$  사이클로알콕시, 치환된 또는 비치환된 ( $C_1-C_6$  알킬)아실, 치환된 또는 비치환된 C-아미도, 치환된 또는 비치환된 N-아미도, 치환된 또는 비치환된 C-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르바밀, 및 치환된 또는 비치환된 N-카르바밀로부터 선택될 수 있고; Y는 CH 또는 N (질소)일 수 있으며;  $Y^1$ 은  $CR^{4A}$  또는 N (질소)일 수 있고;  $Y^2$ 은  $CR^{4B}$  또는 N (질소)일 수 있으며; 고리 C는 치환된 또는 비치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 10원 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있고;  $R^{4A}$  및  $R^{4B}$ 는 수소, 할로젠 및 비치환된  $C_{1-4}$  알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있으며;  $R^5$ 는 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다.

본 명세서에 개시된 일부 실시 형태는  $R^1$ 이 수소, 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택될 수 있고; 고리 A가 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 선택될 수 있으며; 고리 B가 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 및 치환된

또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있고;  $R^2$ 가  및

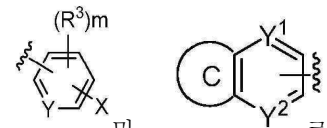


로부터 선택될 수 있으며; m이 0, 1, 2 또는 3일 수 있고;  $R^3$ 가 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택될 수 있으며; X가 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 아민( $C_1-C_6$  알킬), 치환된 또는 비치환된  $-NH-(CH_2)_{1-6}$ -아민, 일치환 아민, 이치환 아민, 아미노, 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알콕시, 치환된 또는 비치환된  $C_3-C_6$  사이클로알콕시, 치환된 또는 비치환된 ( $C_1-C_6$  알킬)아실, 치환된 또는 비치환된 C-아미도, 치환된 또는 비치환된 N-아미도, 치환된 또는 비치환된 C-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르바밀, 및 치환된 또는 비치환된 N-카르바밀로부터 선택될 수 있고; Y가 CH

또는 N (질소)일 수 있으며;  $Y^1$ 이  $CR^{4A}$  또는 N (질소)일 수 있고;  $Y^2$ 가  $CR^{4B}$  또는 N (질소)일 수 있으며; 고리 C가 치환된 또는 비치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 10원 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있고;  $R^{4A}$  및  $R^{4B}$ 가 수소, 할로젠 및 비치환된  $C_{1-4}$  알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0075]

일부 실시 형태에서,  $R^1$ 은 수소, 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로



사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^2$ 은 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, m은 0, 1, 2 또는 3일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^3$ 는 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 아민( $C_1-C_6$  알킬), 치환된 또는 비치환된  $-NH-(CH_2)_{1-6}$ -아민, 일치환 아민, 이치환 아민, 아미노, 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알콕시, 치환된 또는 비치환된  $C_3-C_6$  사이클로알콕시, 치환된 또는 비치환된 ( $C_1-C_6$  알킬)아실, 치환된 또는 비치환된 C-아미도, 치환된 또는 비치환된 N-아미도, 치환된 또는 비치환된 C-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르바밀, 및 치환된 또는 비치환된 N-카르바밀로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y는 CH 또는 N일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $Y^1$ 은  $CR^{4A}$  또는 N일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $Y^2$ 는  $CR^{4B}$  또는 N일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 10원 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^{4A}$  및  $R^{4B}$ 는 수소, 할로젠 및 비치환된  $C_{1-4}$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0076]

일부 실시 형태에서,  $R^1$ 은 수소, 할로젠 및  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^1$ 은 수소일 수 있다. 다른 실시 형태에서,  $R^1$ 은 할로젠일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^1$ 은 플루오로일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서,  $R^1$ 은 비치환된  $C_1-C_6$  알킬 (예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸 (직쇄상 또는 분지상) 또는 헥실 (직쇄상 또는 분지상))일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^1$ 은 비치환된 메틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^1$ 은 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 예컨대 본 명세서에 기재된 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^1$ 은 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬 (예컨대,  $C_1-C_6$  플루오로알킬,  $C_1-C_6$  클로로알킬 또는  $C_1-C_6$  클로로플루오로알킬)일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^1$ 은  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CH_3$  또는  $-CH_2CF_3$ 일 수 있다.

[0077]

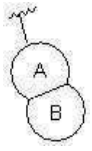
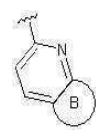
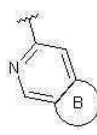
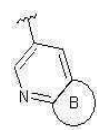
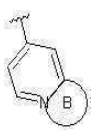
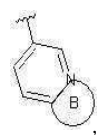
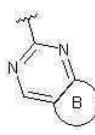
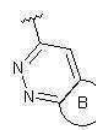
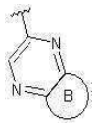
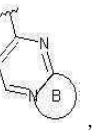
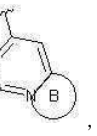
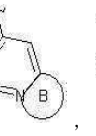
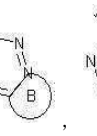
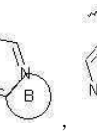
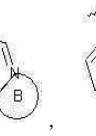
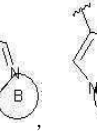
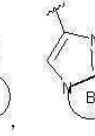
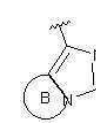
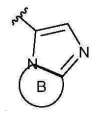
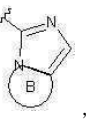
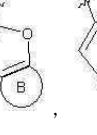
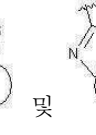
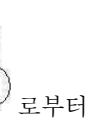
일부 실시 형태에서, 고리 A는 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 선택될 수 있다.

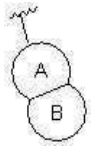
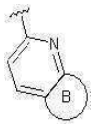
[0078]

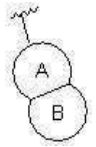
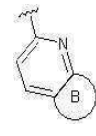
일부 실시 형태에서, 고리 A는 치환된 페닐일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 고리 A는 비치환된 페닐일 수 있다.

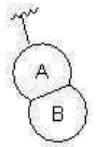
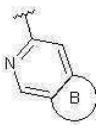
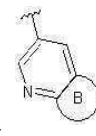
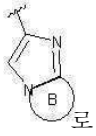
[0079] 일부 실시 형태에서, 고리 A는 치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 비치환된 5원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 치환된 또는 비치환된 피롤, 치환된 또는 비치환된 푸란, 치환된 또는 비치환된 티오펜, 치환된 또는 비치환된 이미다졸, 치환된 또는 비치환된 피라졸, 치환된 또는 비치환된 옥사졸, 치환된 또는 비치환된 티아졸, 치환된 또는 비치환된 피리딘, 치환된 또는 비치환된 피라진, 치환된 또는 비치환된 피리미딘, 및 치환된 또는 비치환된 피리다진으로부터 선택될 수 있다.

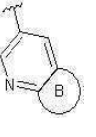
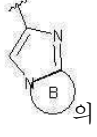
[0080] 치환되는 경우, 고리 A는 할로젠, 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬 및 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 할로젠 (예를 들어, 플루오로)으로 일치환된다.

[0081] 일부 실시 형태에서,  는 , , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,  및  로부터 선택될 수 있으며; 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환

된다. 일부 실시 형태에서,  는 치환된 또는 비치환된  일 수 있다. 일부 실시 형태에서,

 는 치환된 또는 비치환된  일 수 있으며, 여기서 고리 A는 비치환된다. 다른 실시 형태에서,

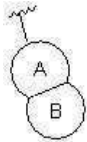
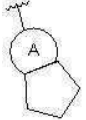
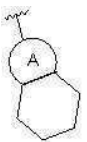
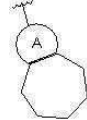
 는 치환된 또는 비치환된 ,  및  로

부터 선택될 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, ,  및  의 고리 A 부분은 비치환될 수 있다.

[0082] 일부 실시 형태에서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있다.

[0083] 일부 실시 형태에서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 카르보사이클릴일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 6원 카르보사이클릴일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 7원 카르보사이클릴일 수 있다.

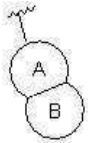
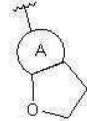
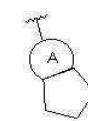
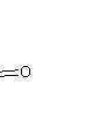
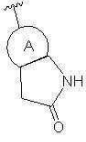
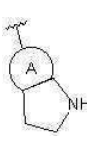
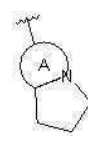
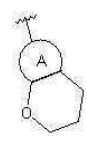
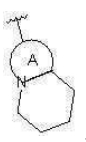
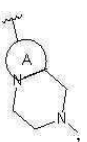
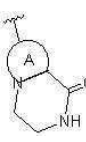
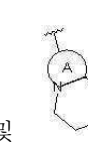
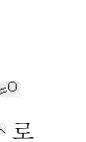
[0084]

일부 실시 형태에서,  는  ,  및  로부터 선택될 수 있으며; 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다.

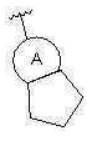
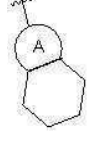
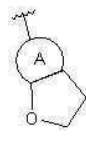
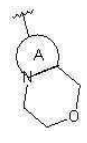
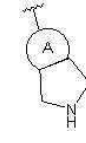
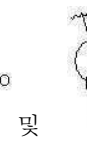
[0086]

\*일부 실시 형태에서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 헤테로사이클릴일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 6원 헤테로사이클릴일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 고리 B는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 7원 헤테로사이클릴일 수 있다.

[0087]

일부 실시 형태에서,  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  및  로부터 선택될 수 있으며; 임의의 -NH 기를 포함하여, 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다.

[0088]

일부 실시 형태에서, 고리 B는  ,  ,  ,  ,  및  로부터 선택될 수 있으며, 임의의 -NH 기를 포함하여, 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리 B

는 치환된 또는 비치환된  일 수 있다.

[0089]

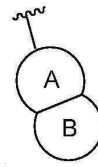
일부 실시 형태에서, 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 할로젠, 하이드록시, 아미노, 비치환된 N-결합된 아미도 (예를 들어,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬), 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  할로알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들) 및 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B가 치환되는 경우, 고리 B는 할로젠, 하이드록시, 아미노, 비치환된 N-결합된 아미도 (예를 들어,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬) 및 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B는 플루오로, 하이드록시, 아미노, 비치환된  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  할로알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들) 및 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 B는 플루오로, 하이드록시,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ , 비치환된 메틸, 비치환된 에틸 및  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다.

[0090]

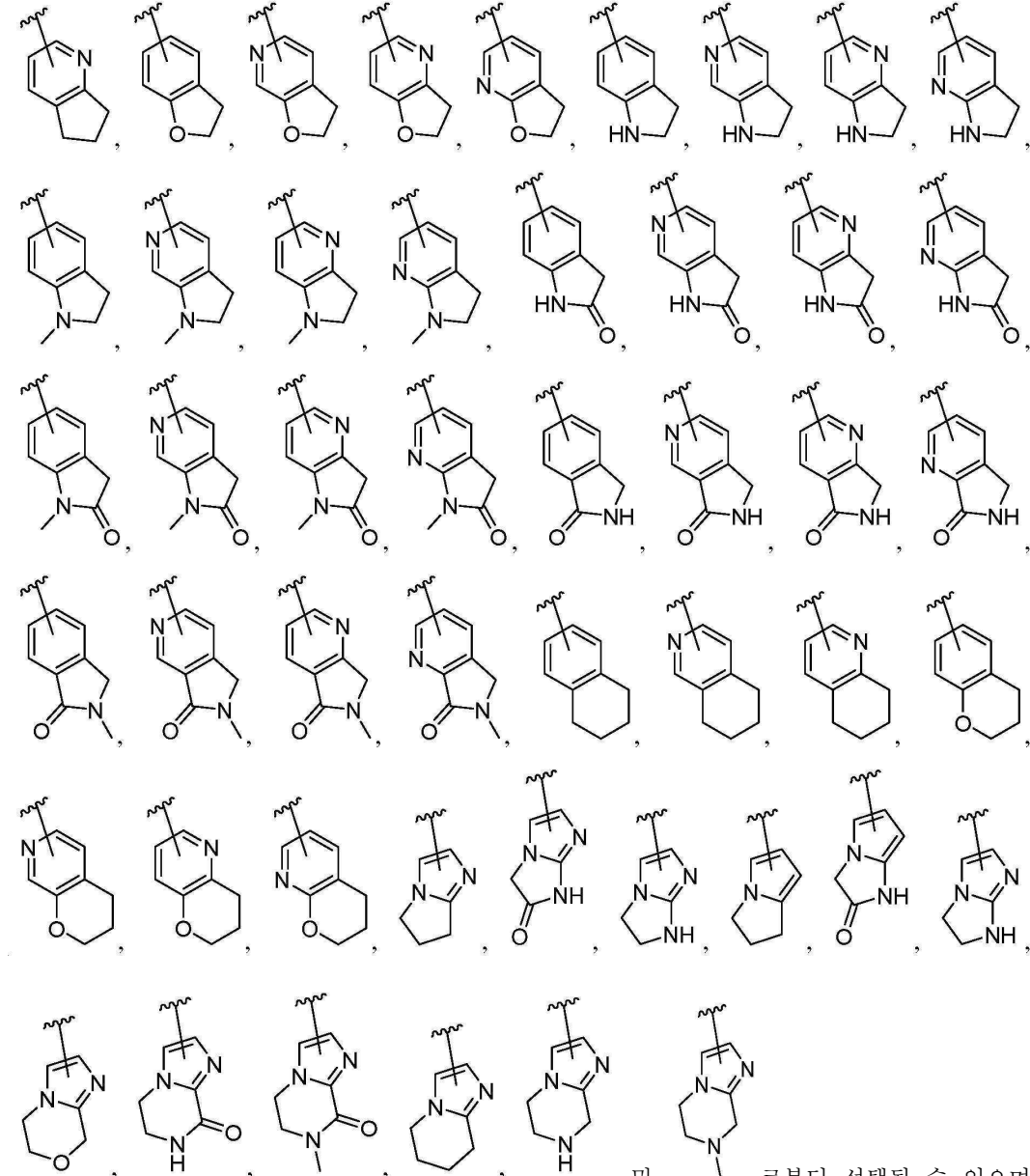
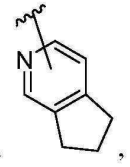
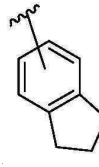
일부

실시

형태에서,



는



[0091]

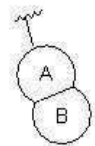
및

로부터 선택될 수 있으며; 임의의 -NH 기

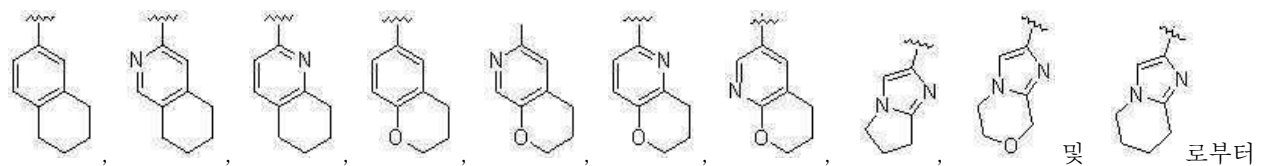
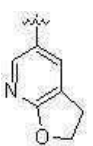
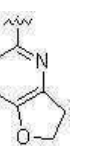
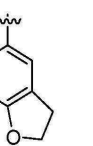
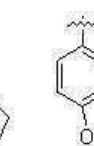
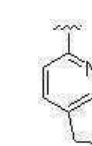
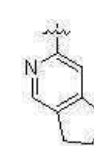
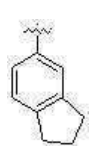
를 포함하여, 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다.

[0092]

일부 실시 형태에서,



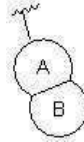
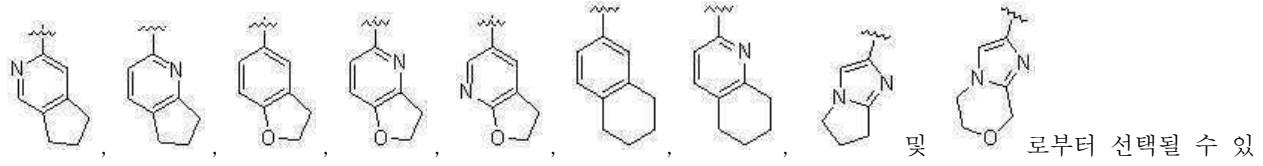
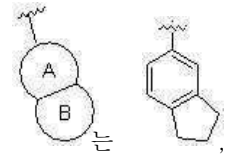
는



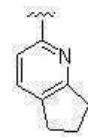
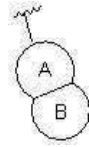
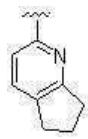
및

로부터

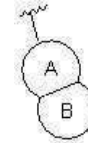
선택될 수 있으며; 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다. 일부 실시 형태에서,



으며; 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다. 일부 실시 형태에서,

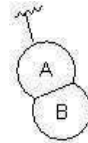


일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 는 치환된 일 수 있다.

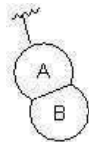


[0093]

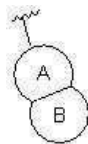
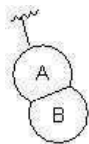
고리 A 및 고리 B는 치환되거나 비치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서,



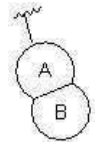
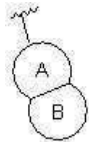
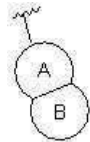
적으로 치환되거나 비치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 의 고리 A 및 고리 B는 둘 다 비치환될 수



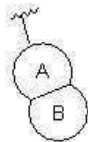
있다. 일부 실시 형태에서, 의 고리 A 및 고리 B는 둘 다 독립적으로 치환될 수 있다. 일부 실시 형



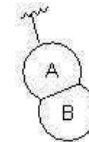
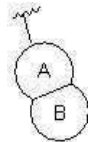
태에서, 의 고리 A는 치환될 수 있으며, 의 고리 B는 비치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서,



의 고리 A는 비치환될 수 있으며, 의 고리 B는 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서,

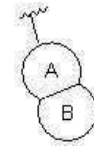


의 고리 A는 비치환될 수 있으며, 의 고리 B는 할로젠, 하이드록시, 및 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있

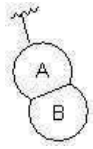


다. 일부 실시 형태에서, 의 고리 A는 비치환될 수 있으며, 의 고리 B는 플루오로,

하이드록시, 아미노, 비치환된 N-결합된 아미도 (예를 들어,  $-NHC(O)C_1-C_6$  알킬), 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들) 및 비치환된  $C_1-C_6$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서,



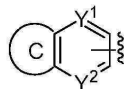
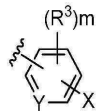
의 고리 A는 비치환될 수



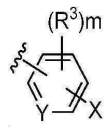
있으며, 의 고리 B는 플루오로, 하이드록시, 아미노,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_2CH_3$ , 비치환된 메틸, 비치환된 에틸 및  $-NHC(O)CH_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다.

[0094]

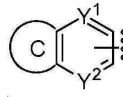
일부 실시 형태에서,  $R^2$ 는



로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^2$ 는



일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^2$ 는



일 수 있다.

[0095]

일부 실시 형태에서, Y는 CH 또는 N (질소)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y는 CH일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y는 N (질소)일 수 있다.

[0096]

일부 실시 형태에서,  $R^3$ 는 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^3$ 는 할로젠일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^3$ 는 치환된  $C_1-C_6$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^3$ 는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다.

[0097]

일부 실시 형태에서, m은 0, 1, 2 또는 3일 수 있다. 일부 실시 형태에서, m은 0일 수 있다. 일부 실시 형태에서, m은 1일 수 있다. 일부 실시 형태에서, m은 2일 수 있다. 일부 실시 형태에서, m은 3일 수 있다. m이 2 또는 3인 경우,  $R^3$  기는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0098]

일부 실시 형태에서, X는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 아민( $C_1-C_6$  알킬), 치환된 또는 비치환된  $-NH-(CH_2)_{1-6}$ -아민, 일치환 아민, 이치환 아민, 아미노, 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알콕시 (예컨대, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소-프로폭시, n-부톡시, 아이소-부톡시, sec-부톡시, t-부톡시, 펜톡시 (직쇄상 또는 분지상) 또는 헥소시 (직쇄상 또는 분지상)), 치환된 또는 비치환된  $C_3-C_6$  사이클로알콕시 (예컨대, 사이클로프로폭시, 사이클로부톡시, 사이클로펜톡시 또는 사이클로헥소시), 치환된 또는 비치환된 ( $C_1-C_6$  알킬)아실, 치환된 또는 비치환된 C-아미도, 치환된 또는 비치환된 N-아미도, 치환된 또는 비치환된 C-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르복시, 치환된 또는 비치환된 O-카르바밀, 및 치환된 또는 비치환된 N-카르바밀로부터 선택될 수 있다.

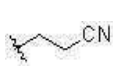
[0099]

일부 실시 형태에서, X는 수소일 수 있다. 다른 실시 형태에서, X는 할로젠일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 플루오로일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 클로로일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, X는 하이드록시일 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, X는 시아노일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 아미노일 수 있다.

[0100]

일부 실시 형태에서, X는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 비치환된 메틸, 비치환된 에틸 또는 비치환된 아이소-프로필일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는

치환된  $C_1-C_6$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬 (예컨대,  $C_1-C_6$  플루오로알킬,  $C_1-C_6$  클로로알킬 또는  $C_1-C_6$  클로로플루오로알킬)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CH_3$  및  $-CH_2CF_3$ 로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 비치환된  $C_1-C_6$  하이드록시알킬 (예컨대,  $C_1-C_6$  모노-하이드록시알킬 또는  $C_1-C_6$  다이-하이드록시알킬)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH(OH)CH_3$  및  $-C(OH)(CH_3)_2$ 로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 비치환된  $C_1-C_6$  시아노알킬 (예컨대,  $C_1-C_6$  모노-시아노알킬 또는  $C_1-C_6$  다이-시아노알킬)일 수 있다. 일부

실시 형태에서, X는 ,  및 로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 비치환된  $C_1-C_6$  알콕시알킬 (예컨대,  $C_1-C_6$  모노-알콕시알킬 또는  $C_1-C_6$  다이-알콕시알킬)일 수 있다. 일부 실시 형태

에서, X는 , ,  및 로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 , ,  및 로부터 선택되는 치환된  $C_1-C_6$  알킬일 수 있다.

[0101] 일부 실시 형태에서, X는 비치환된  $C_1-C_6$  알콕시 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 비치환된 메톡시, 비치환된 에톡시 또는 비치환된 아이소-프로폭시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 치환된  $C_1-C_6$  알콕시 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 할로젠, 아미노, 일치환 아민 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들) 및 이치환 아민 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환되는  $C_1-C_6$  알콕시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 할로젠, 아미노, 일치환 아민 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들) 및 이치환 아민 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)으로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환되는  $C_1-C_6$  알콕시일 수 있다.

[0102] 일부 실시 형태에서, X는 , , ,  및 로부터 선택될 수 있다.

[0103] 일부 실시 형태에서, X는 치환된  $C_3-C_6$  사이클로알콕시 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 비치환된  $C_3-C_6$  사이클로알콕시 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다.

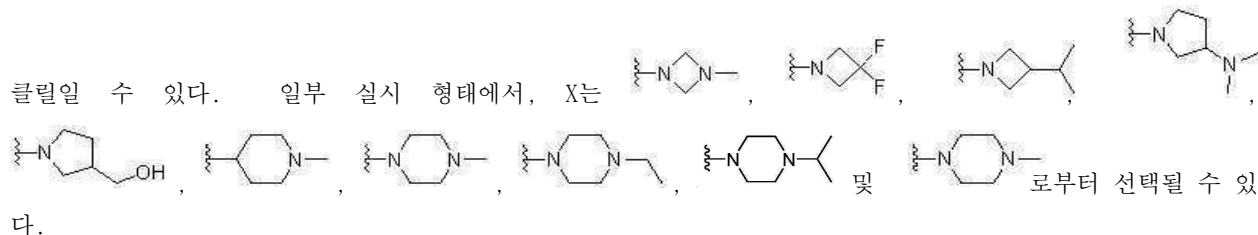
[0104] 일부 실시 형태에서, X는 치환된 ( $C_1-C_6$  알킬)아실, 예컨대 치환된  $-(CO)-CH_3$ 일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 비치환된 ( $C_1-C_6$  알킬)아실, 예컨대 비치환된  $-(CO)-CH_3$ 일 수 있다.

[0105] 일부 실시 형태에서, X는 치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 비치환된 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 아제티딘, 옥세탄, 다이아제티딘, 아자옥세탄, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 이미다졸린, 피라졸리딘, 피페리딘, 테트라하이드로피란, 피페라진, 모르폴린 및 다이옥산으로부터 선택될 수 있으며; 임의의  $-NH$  기를 포함하여, 상술한 각각

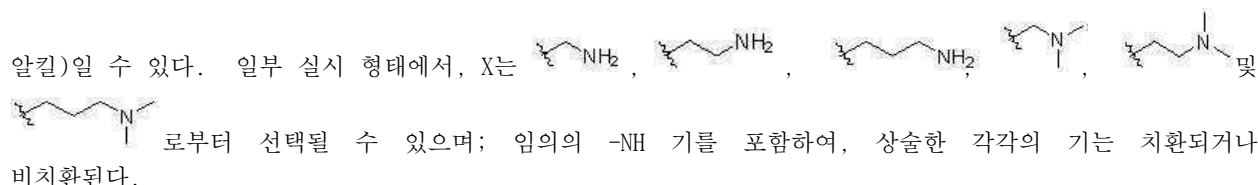
의 기는 치환되거나 비치환된다. 일부 실시 형태에서, X는 , , , , , , ,  및 로부터 선택될 수 있으며; 임의의  $-NH$  기를 포함하여, 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다.

[0106] 일부 실시 형태에서, X는 할로젠, 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 일치환 아민 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 이치환 아민 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들), 아미노, 치환된 또는 비치환된 아민( $C_1-C_6$  알킬) 및 치환된 또는 비치환된 ( $C_1-C_6$  알킬)아실로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 플루오로, 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 비치환된 아이소-프로필,  $-CH_2OH$  및

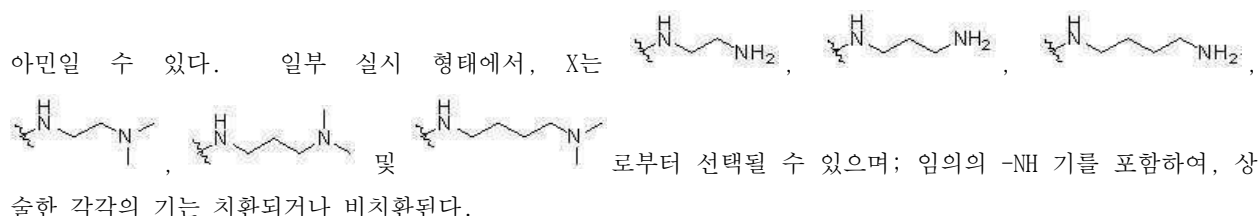
-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는 4원 내지 6원 모노사이클릭 헤테로사이

클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 로부터 선택될 수 있다.

[0107] 일부 실시 형태에서, X는 치환된 아민(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 비치환된 아민(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

알킬)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 로부터 선택될 수 있으며; 임의의 -NH 기를 포함하여, 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다.

[0108] 일부 실시 형태에서, X는 치환된 -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-아민일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 비치환된 -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-

아민일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 로부터 선택될 수 있으며; 임의의 -NH 기를 포함하여, 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다.

[0109] 일부 실시 형태에서, X는 일치환 아민일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 일치환 아민의 치환기는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들) 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬 (예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실)이다.

[0110] 일부 실시 형태에서, X는 이치환 아민일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이치환 아민의 2개의 치환기는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들) 및 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로부터 독립적으로 선택된다.

[0111] 일부 실시 형태에서, X는 로부터 선택될 수 있다.

[0112] 일부 실시 형태에서, X는 치환된 또는 비치환된 C-아미도일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 치환된 또는 비치환된 N-아미도일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 치환된 또는 비치환된 C-카르복시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 치환된 또는 비치환된 O-카르복시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 치환된 또는 비치환된 N-카르바미일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 하이드록시알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)로 일치환될 수 있다.

[0113] 일부 실시 형태에서, Y<sup>1</sup>은 CR<sup>4A</sup> 또는 N (질소)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y<sup>1</sup>은 CR<sup>4A</sup>일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y<sup>1</sup>은 N (질소)일 수 있다.

[0114] 일부 실시 형태에서, Y<sup>2</sup>은 CR<sup>4B</sup> 또는 N (질소)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y<sup>2</sup>은 CR<sup>4B</sup>일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y<sup>2</sup>은 N (질소)일 수 있다.

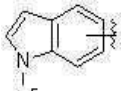
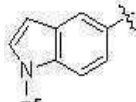
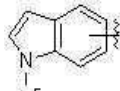
[0115] 일부 실시 형태에서, Y<sup>1</sup> 및 Y<sup>2</sup>는 각각 N (질소)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y<sup>1</sup>은 CR<sup>4A</sup>이며, Y<sup>2</sup>은 CR<sup>4B</sup>일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y<sup>1</sup>은 CR<sup>4A</sup>이며, Y<sup>2</sup>은 N (질소)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y<sup>1</sup>은 N (질소)이며, Y<sup>2</sup>은 CR<sup>4B</sup>일 수 있다.

[0116] 일부 실시 형태에서, R<sup>4A</sup>는 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R<sup>4A</sup>는 할로젠일 수 있다. 일부 실시 형태에

서,  $R^{4A}$ 는 비치환된  $C_{1-4}$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다.

[0117] 일부 실시 형태에서,  $R^{4B}$ 는 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^{4B}$ 는 할로젠일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^{4B}$ 는 비치환된  $C_{1-4}$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다.

[0118] 일부 실시 형태에서,  $R^{4A}$  및  $R^{4B}$ 는 각각 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^{4A}$  및  $R^{4B}$ 는 각각 할로젠일 수 있다 (여기서, 할로젠은 서로 동일하거나 상이할 수 있다). 일부 실시 형태에서,  $R^{4A}$  및  $R^{4B}$ 는 각각 비치환된  $C_{1-4}$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들이며,  $C_{1-4}$  알킬은 서로 동일하거나 상이할 수 있다)일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^{4A}$  및  $R^{4B}$  중 하나는 수소이며,  $R^{4A}$  및  $R^{4B}$  중 다른 하나는 할로젠일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^{4A}$  및  $R^{4B}$  중 하나는 수소이며,  $R^{4A}$  및  $R^{4B}$  중 다른 하나는 비치환된  $C_{1-4}$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다. 일부 실시 형태에서,  $R^{4A}$  및  $R^{4B}$  중 하나는 할로젠이며,  $R^{4A}$  및  $R^{4B}$  중 다른 하나는 비치환된  $C_{1-4}$  알킬 (예컨대, 본 명세서에 기재된 것들)일 수 있다.

[0119] 일부 실시 형태에서,  $R^2$ 는  일 수 있다. 예를 들어,  $R^2$ 는  일 수 있다.  $R^2$ 가  인 경우, 일부 실시 형태에서,  $R^5$ 는 치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. 다른 실시 형태에서,  $R^5$ 는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다.  $R^5$  기의 예로는 치환된 또는 비치환된 피페리딘, 치환된 또는 비치환된 피롤리딘 및 치환된 또는 비치환된 아제파닐을 들 수 있다.  $R^5$  기가 치환되는 경우, 가능한 치환기로는 비치환된  $C_{1-4}$  알킬, 할로젠, 하이드록시 및 비치환된  $C_{1-4}$  할로알킬을 들 수 있다.

[0120] 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 10원 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 내지 7원 카르보사이클릴, 치환된 또는 비치환된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 및 치환된 또는 비치환된 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있다.

[0121] 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된  $C_6-C_{10}$  아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 비치환된  $C_6-C_{10}$  아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된  $C_6$  아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 비치환된  $C_6$  아릴일 수 있다.

[0122] 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 비치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 비치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 푸란, 티오펜, 피롤, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 피라졸, 아이속사졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 푸린, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퀴나졸린 및 퀴녹살린으로부터 선택될 수 있으며; 임의의 -NH 기를 포함하여, 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다.

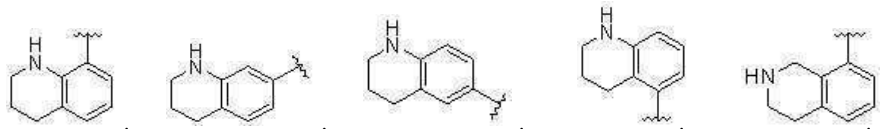
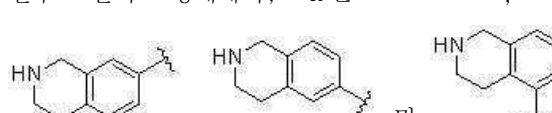
[0123] 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 5원 카르보사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 6원 카르보사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 모노사이클릭 7원 카르보사이클릴일 수 있다.

[0124] 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 5원 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 이미다졸린, 이미다졸리딘, 아이속사졸린, 아이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 피롤리돈, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 테트라하이드

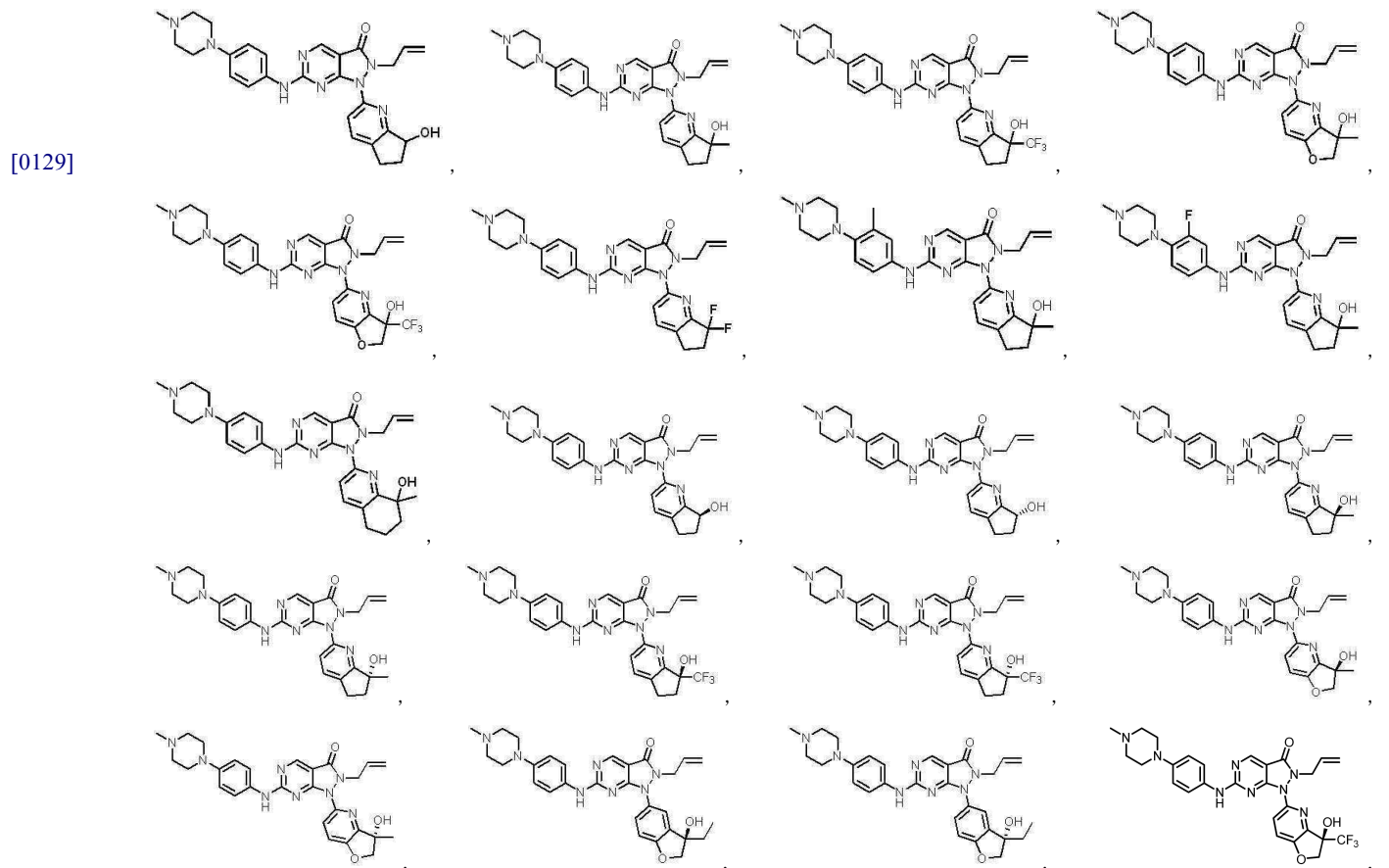
드로피란, 아제핀, 옥세핀 및 다이아제핀으로부터 선택될 수 있으며; 임의의 -NH 기를 포함하여, 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다.

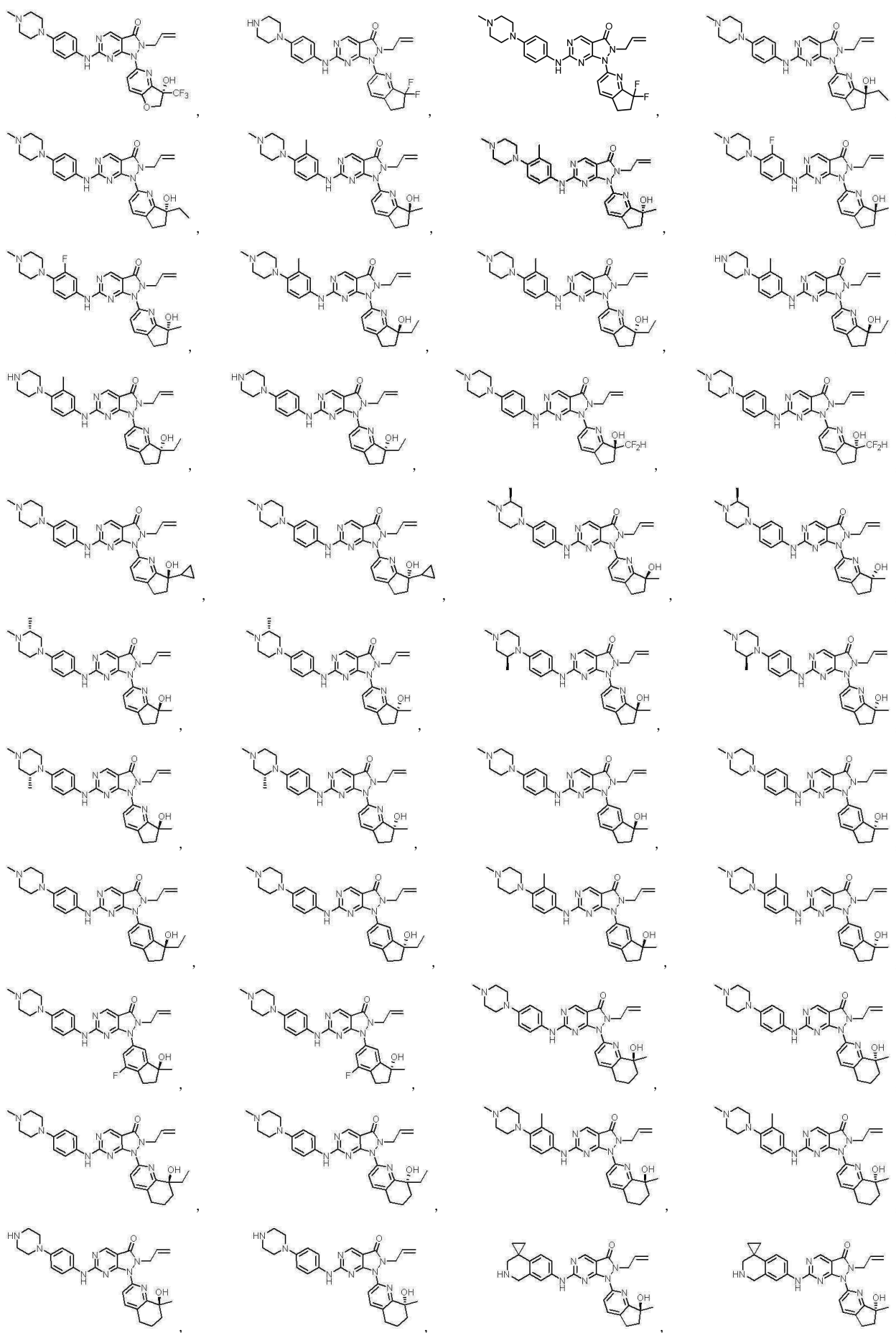
[0125] 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 7원 바이사이클릭 헤테로사이클릴 (예를 들어, 융합된, 가교된 또는 스피로 헤테로사이클릴)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릴, 예컨대 융합된, 가교된 또는 스피로 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릴 (예를 들어, 융합된, 가교된 또는 스피로 헤테로사이클릴)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릴, 예컨대 융합된, 가교된 또는 스피로 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 피롤리딘, 인돌린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.4]옥탄 및 2-아자스피로[3.4]옥탄으로부터 선택될 수 있으며; 임의의 -NH 기를 포함하여, 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환된다.

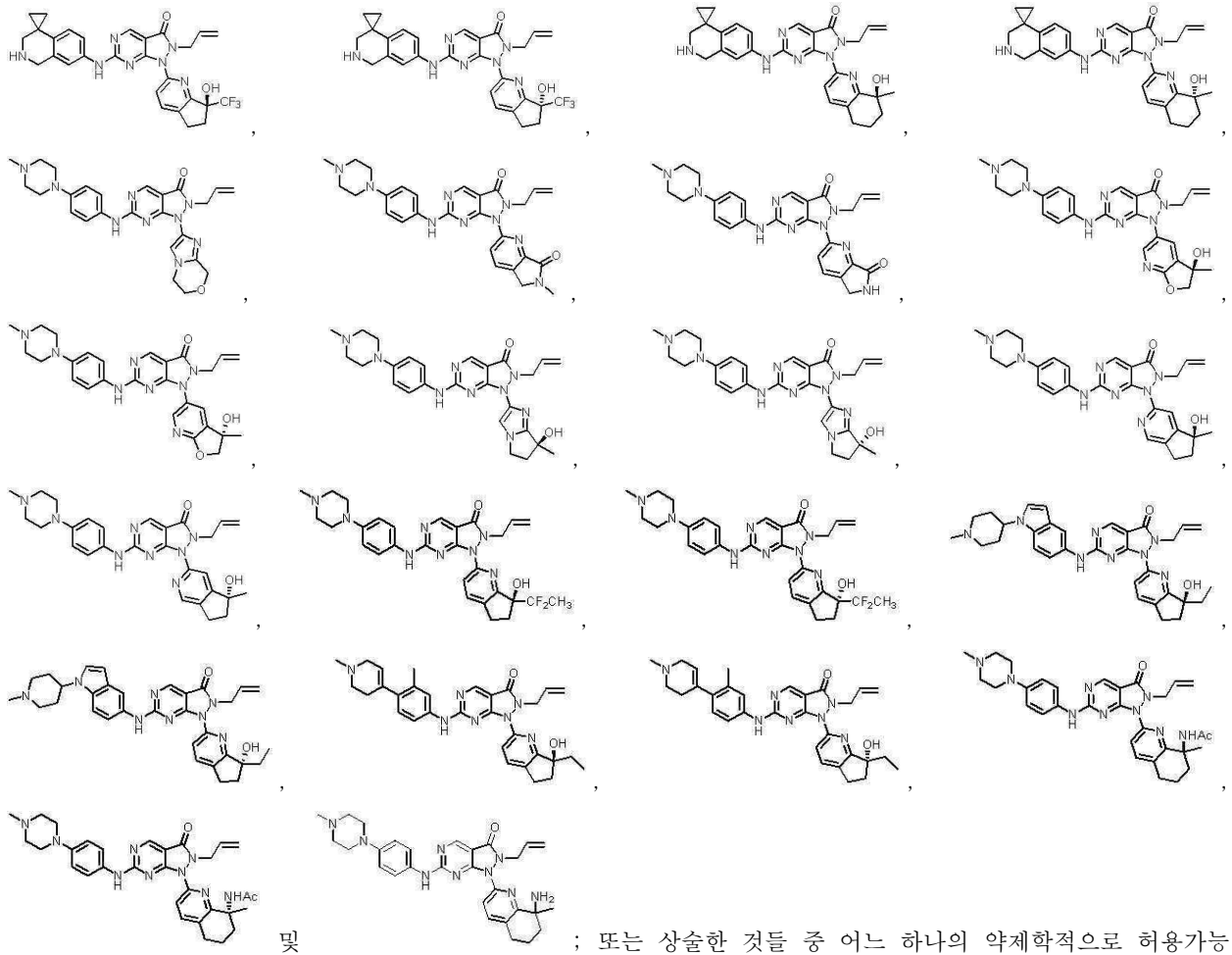
[0126] 일부 실시 형태에서, 고리 C는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (본 명세서에 기재됨) 및 비치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아실로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 C는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (본 명세서에 기재됨) 및 비치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아실로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환될 수 있다.

[0127] 일부 실시 형태에서, R<sup>2</sup>는 , 로부터 선택될 수 있으며; 상술한 각각의 기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0128] 화학식 (I)의 화합물의 예로는,





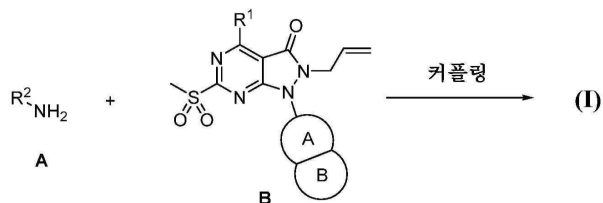


[0130] 합성

[0132] \*화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 본 명세서에 제공된 상세한 교시 내용에 따라 가이드된 주지의 기술을 사용하여 당업자에 의해 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 본 명세서에 나타난 바와 같이 일반적인 반응 도식 1에 따라 제조된다.

[0133] 일반적으로, 일반적인 반응 도식 1에 예시된 화학식 (I)의 화합물을 생성하기 위한 일반식 (A)의 화합물과 일반식 (B)의 화합물 사이의 커플링 반응은 실시예에 기재된 시약 및 조건의 적절한 조정에 의해, 본 명세서의 실시예에 기재된 반응과 유사한 방법으로 행해질 수 있다. 일반식 (A) 및 (B)의 출발 화합물 또는 다른 전구물질을 생성하는데 필요한 임의의 예비 반응 단계는 당업자에 의해 행해질 수 있다. 일반적인 반응 도식 1에서, 고리 A, 고리 B, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 본 명세서에 기재된 바와 같을 수 있다.

[0134] 일반적인 반응 도식 1



[0135]

[0136] 약제학적 조성물

[0137] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량과, 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

- [0138] 용어 "약제학적 조성물"은 본 명세서에 개시된 하나 이상의 화합물 및/또는 염과 다른 화학 성분, 예컨대 희석제 또는 담체의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 촉진시킨다. 약제학적 조성물은 또한 화합물을 무기산 또는 유기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 및 살리실산과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 약제학적 조성물은 대체로 구체적인 의도된 투여 경로에 맞추어서 조정될 것이다.
- [0139] 용어 "생리학적으로 허용가능한"은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소실시키지도 않고, 조성물을 전달하고자 하는 동물에게 상당한 손상 또는 상해를 미치지도 않는 담체, 희석제 또는 부형제를 규정한다.
- [0140] 본 명세서에 사용되는 "담체"는 세포 또는 조직 내로의 화합물의 혼입을 촉진시키는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 제한 없이, 다이메틸 설폭사이드(DMSO)는 많은 유기 화합물이 대상의 세포 또는 조직으로 흡수되는 것을 용이하게 하는 통상적으로 사용되는 담체이다.
- [0141] 본 명세서에 사용되는 "희석제"는 약리학적 활성이 상당히 결여되어 있지만 약제학적으로 필요하거나 바람직할 수 있는 약제학적 조성물 내의 성분을 지칭한다. 예를 들어, 희석제는, 제조 및/또는 투여하기에 질량이 너무 적은 강력한 약물의 벌크를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이는 또한 주사, 섭취 또는 흡입에 의해 투여하고자 하는 약물의 용해를 위한 액체일 수 있다. 본 기술 분야에서의 희석제의 통상적인 형태는 완충 수용액, 예컨대 제한 없이, 인간 혈액의 pH 및 등장성을 모방한 인산염 완충 식염수이다.
- [0142] 본 명세서에 사용되는 "부형제"는 약제학적 조성물에 첨가되어 조성물에, 제한 없이, 벌크, 컨시스턴시(consistency), 안정성, 결합 능력, 윤활, 붕해 능력 등을 제공하는 기본적으로 불활성인 물질을 지칭한다. 예를 들어, 안정제, 예컨대 산화방지제 및 금속 킬레이트제가 부형제이다. 일 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 산화방지제 및/또는 금속 킬레이트제를 포함한다. "희석제"는 일종의 부형제이다.
- [0143] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 그 자체로 투여 또는 그것이, 병용 요법에서와 같이, 다른 활성 성분, 또는 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합과 혼합된 약제학적 조성물로 인간 환자에게 투여될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다. 본 명세서에 기재된 화합물의 제형 및 투여에 대한 기법은 당업자에게 알려져 있다.
- [0144] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은, 그 자체가 알려진 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조(dragee-making), 분말화(levigating), 유화, 캡슐화, 봉입(entrapping) 또는 정제화(tableting) 공정에 의해 제조될 수 있다. 게다가, 활성 성분은 그 의도된 목적을 달성하기에 유효한 양으로 함유된다. 본 명세서에 개시된 약제학적 배합물에 사용되는 많은 화합물은 약제학적으로 적합한 반대이온과의 염으로서 제공될 수 있다.
- [0145] 화합물, 염 및/또는 조성물을 투여하는 다수의 기법이 본 기술 분야에 존재하며, 이에겐 경구, 직장, 폐, 국소, 에어로졸, 주사, 주입 및 비경구 투여 - 근육내 주사, 피하 주사, 정맥 주사, 수내 주사, 경막내 주사, 직접 뇌실내 주사, 복막내 주사, 비강내 주사 및 안구내 주사를 포함함 - 가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 경구 투여될 수 있다.
- [0146] 또한, 화합물, 염 및/또는 조성물을 전신 방식보다는 오히려 국부 방식으로, 예를 들어 환부로 직접 화합물의 주입 또는 임플란테이션(implantation)을 통하여, 종종 데포 제제 또는 서방성 제제로 투여할 수 있다. 더욱이, 화합물을 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들어 조직 특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 투여할 수 있다. 리포솜은 기관에 표적화되고 기관에 의해 선택적으로 흡수될 것이다. 예를 들어, 호흡기 질환 또는 질병을 표적으로 하는 비강내 또는 폐 전달이 바람직할 수 있다.
- [0147] 조성물은, 필요에 따라, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 제형을 포함할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치로 제공될 수 있다. 팩은, 예를 들어 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여에 대한 사용설명서가 첨부될 수 있다. 또한, 팩 또는 디스펜서에는 의약품의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 관련된 통지문이 첨부될 수 있으며, 이러한 통지문은 인간 또는 수의용(veterinary) 투여를 위한 약물의 형태에 대한 정부 기관의 승인을 반영한 것이다. 그러한 통지문은 예를 들어, 처방약에 대한 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품 삽입물(insert)일 수 있다. 또한, 적합한 약제학적 담체 중에 제형화된, 본 명세서에 기재된 화합물 및/또는 염을 포함할 수 있는 조성물을 제조하여, 적절한 용기에 넣고,

표시된 질환의 치료를 위해 라벨링할 수 있다.

[0148] 용도 및 치료 방법

[0149] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 본 명세서에 기재된 암을 앓고 있는 대상에게 투여하는 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키고/시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 개선시키고/시키거나 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 개선시키고/시키거나 치료하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0150] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양을 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 상기 악성 종양 또는 종양의 복제를 억제하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양의 복제를 억제하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양의 복제를 억제하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0151] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암을 앓고 있는 대상의 악성 종양 또는 종양을 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양을 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 암을 개선시키거나 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암으로 인한 악성 종양 또는 종양을 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 암을 개선시키거나 치료하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.

[0152] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 본 명세서에 기재된 암 유래의 암 세포에 제공하는 것을 포함할 수 있는, WEE1의 활성을 억제시키는 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키는) 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시키기 위한 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키기 위한) 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식

(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시키기 위한 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키기 위한), 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 본 명세서에 기재된 암 유래의 암 세포에 제공하는 것을 포함할 수 있는, WEE1의 활성을 억제시키는 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키는) 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 본 명세서에 기재된 암 유래의 암 세포를 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시켜 WEE1의 활성을 억제시키는 것을 포함할 수 있는, WEE1의 활성을 억제시키는 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키는) 방법에 관한 것이다.

[0153] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 사용하여 WEE1의 활성을 억제시키는 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키는) 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시켜 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시켜) 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시켜 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시켜) 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태는 암 세포를 WEE1의 활성을 억제시키는 (예를 들어, TP53 돌연변이 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, TP53 야생형 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고, p53 결손 세포에서 WEE1의 활성을 억제시키고/시키거나, 세포에서 WEE1의 과발현을 감소시키는) 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함할 수 있는, 본 명세서에 기재된 암을 개선시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0154] 본 명세서에 개시된 일부 실시 형태는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 본 명세서에 기재된 암을 앓고 있는 대상 또는 본 명세서에 기재된 암 유래의 암 세포에 제공하는 것을 포함할 수 있는, WEE1의 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 개시된 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시키기 위한 의약의 제조에 있어서의, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 개시된 또 다른 실시 형태는 WEE1의 활성을 억제시키기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이

의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0155] 적절한 암의 예로는 뇌종양, 뇌경부암(cervicocerebral cancer), 식도암, 갑상선암, 소세포암, 비소세포암, 유방암, 폐암 (예를 들어, 비소세포폐암 및 소세포폐암), 위암, 담낭담관암, 간암, 췌장암, 결장암, 직장암, 난소암, 용모암, 자궁체부암, 자궁경부암, 신우요관암, 방광암, 전립선암, 음경암, 고환암, 태아암(fetal cancer), 윌름스암(Wilms' cancer), 피부암, 악성 흑색종, 신경아세포종, 골육종, 유잉종양(Ewing's tumor), 연부육종, 급성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 악성 림프종, 다발성 골수종, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma) 및 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0156] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 암은 하나 이상의 항암제에 대하여 내성을 갖게 될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염) 또는 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물은 하나 이상의 항암제 (예컨대, 하나 이상의 WEE1 억제제)에 대해 내성을 갖게 된 암을 치료 및/또는 개선하는 데 사용될 수 있다. 대상이 내성을 일으킬 수 있는 항암제의 예로는 WEE1 억제제 (예컨대, AZD1775)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 항암제에 대하여 내성을 갖게 된 암은 본 명세서에 기재된 암일 수 있다.

[0157] 몇몇 알려진 WEE1 억제제는 치료되는 대상에서 하나 이상의 바람직하지 않은 부작용을 일으킬 수 있다. 바람직하지 않은 부작용의 예로는 혈소판감소증, 호중구감소증, 빈혈, 설사, 구토, 메스꺼움, 복통 및 변비를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)은 알려진 WEE1 억제제와 관련된 하나 이상의 부작용의 수 및/또는 중증도를 감소시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 알려진 WEE1 억제제(예컨대, AZD1775, 공식적으로 MK1775 (CAS No.: 955365-80-7, 2-알릴-1-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-1,2-다이하이드로피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온)로 알려짐)를 투여받은 대상이 경험한 동일한 부작용의 중증도에 비해 25% 적은 부작용(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들 중 하나)의 중증도를 초래할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 알려진 WEE1 억제제(예를 들어, AZD1775)를 투여받은 대상이 경험한 부작용의 수에 비해 25% 적은 부작용의 수를 초래한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 알려진 WEE1 억제제(예컨대, AZD1775)를 투여받은 대상이 경험한 동일한 부작용의 중증도에 비해 약 10% 내지 약 30% 범위로 적은 부작용(예컨대, 본 명세서에 기재된 것들 중 하나)의 중증도를 초래한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 알려진 WEE1 억제제(예를 들어, AZD1775)를 투여받은 대상이 경험한 부작용의 수에 비해 약 10% 내지 약 30% 범위로 적은 부작용의 수를 초래한다.

[0158] WEE1의 활성을 억제하는 것이 유익한, 암의 성장을 치료, 개선 및/또는 억제하는 데 사용될 수 있는 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 본 명세서의 단락 [0064] 내지 [0112]에서 표제 "화합물" 아래에 기재된 실시 형태 중 어느 하나에 제공되어 있다.

[0159] 본 명세서에 사용되는 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 동물을 지칭한다. "동물"은 냉혈 및 온혈 척추동물 및 무척추동물, 예컨대 어류, 갑각류, 파충류 및 특히, 포유동물을 포함한다. "포유동물"은 마우스, 래트, 토끼, 기니피그, 개, 고양이, 양, 염소, 소, 말, 영장류, 예컨대 원숭이, 침팬지 및 유인원, 특히 인간을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상은 인간일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상은 어린이 및/또는 유아, 예를 들어 발열 증세를 보이는 어린이 또는 유아일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 대상은 성인일 수 있다.

[0160] 본 명세서에 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는", "치료", "치료적" 및 "요법"은 반드시 질환 또는 상태의 완전한 치유 또는 근절을 의미하는 것은 아니다. 질환 또는 상태의 원치 않는 징후 또는 증상을 어느 정도까지 완화시키는 것이 치료 및/또는 요법인 것으로 간주될 수 있다. 또한, 치료는 대상의 웰빙(well-being) 또는 외모에 대한 전반적인 느낌을 악화시킬 수 있는 행위를 포함할 수 있다.

[0161] 용어 "치료적 유효량" 및 "유효량"은 지시된 생물학적 또는 의약적 반응을 유도하는 활성 화합물, 또는 약제학적 제제의 양을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, 화합물, 염 또는 조성물의 치료적 유효량은 질환 또는 상태의 증상을 예방, 완화 또는 개선시키거나, 치료되는 대상의 생존을 연장시키는데 필요한 양일 수 있다. 이러

한 반응은 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 일어날 수 있으며, 치료되는 질환 또는 상태의 징후 또는 증상의 완화를 포함한다. 유효량의 결정은 본 명세서에 제공된 개시내용을 고려하여 충분히 당업자의 능력 내에 있다. 용량으로서 필요한 본 명세서에 개시된 화합물의 치료적 유효량은 투여 경로, 치료되는 동물 -인간을 포함함 -의 유형, 및 고려 중인 특정 동물의 신체적 특성에 좌우될 것이다. 용량은 원하는 효과를 달성하도록 조정될 수 있지만, 체중, 식이, 병용 투약(concurrent medication)과 같은 인자들 및 의학 분야의 당업자가 인식할 기타 인자들에 좌우될 것이다.

[0162] 예를 들어, 화합물 또는 방사선의 유효량은 (a) 암으로 인한 하나 이상의 증상의 경감, 완화 또는 소실, (b) 종양 크기의 감소, (c) 종양의 제거 및/또는 (d) 종양의 장기 질환 안정 (성장 정지)을 가져오는 양이다. 폐암 (예컨대, 비소세포폐암)의 치료에서, 치료적 유효량은 기침, 숨참 및/또는 통증을 완화시키거나 제거하는 양이다. 다른 예로서, WEE1 억제제의 유효량 또는 치료적 유효량은 WEE1 활성 및/또는 인산화 (예컨대, CDC2의 인산화)의 감소를 가져오는 양이다. WEE1 활성의 감소는 당업자에게 알려져 있고, WEE1 내인성 키나제 활성 및 하류 기질 인산화의 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0163] 치료에 사용하기 위해 필요한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은 선택된 특정 화합물 또는 염뿐만 아니라, 투여 경로, 치료되는 질환 또는 상태의 특성 및/또는 증상, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 달라질 것이며, 궁극적으로 담당 의사 또는 임상사의 재량에 따를 것이다. 약제학적으로 허용가능한 염의 투여의 경우에, 투여량은 유리 염기로서 계산될 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 특정 상황에서는 특히 공격성 질환 또는 상태를 효과적이고도 적극적으로 치료하기 위해 본 명세서에 기재된 투여량 범위를 초과하거나, 심지어는 훨씬 더 초과하는 양으로 본 명세서에 개시된 화합물을 투여하는 것이 필요할 수 있다.

[0164] 그러나, 일반적으로, 적절한 용량은 종종 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위일 것이다. 예를 들어, 적절한 용량은 약 0.10 mg/kg(복용자의 체중)/일 내지 약 7.5 mg/kg(복용자의 체중)/일, 예컨대 약 0.15 mg/kg(복용자의 체중)/일 내지 약 5.0 mg/kg(복용자의 체중)/일, 약 0.2 mg/kg(복용자의 체중)/일 내지 4.0 mg/kg(복용자의 체중)/일의 범위, 또는 그 사이의 임의의 양일 수 있다. 화합물은 예를 들어, 단위 제형 당 1 내지 500 mg, 10 내지 100 mg, 5 내지 50 mg 또는 그 사이의 임의의 양의 활성 성분을 함유하는 단위 제형으로 투여될 수 있다.

[0165] 바람직한 용량은 편의상 단위 용량으로 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량으로, 예를 들어 하루에 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 서브 용량(sub-dose)으로 제시될 수 있다. 서브 용량 자체는 예를 들어, 다수의 별개의 느슨하게 간격진 투여로 더욱더 분할될 수 있다.

[0166] 당업자에게 용이하게 이해되는 바와 같이, 투여되는 유용한 생체내 투여량 및 특정 투여 방법은 연령, 체중, 병의 중증도, 치료되는 포유류 종, 사용되는 특정 화합물 및 이들 화합물이 사용되는 특정 용도에 따라 달라질 것이다. 원하는 결과를 달성하는 데 필요한 투여량 레벨인, 유효 투여량 레벨의 결정은 일상적 방법, 예를 들어 인간 임상 시험, 생체내 검사 및 시험관내 연구를 사용하여 당업자에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유용한 투여량은 동물 모델에서의 이의 시험관내 활성 및 생체내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 이러한 비교는 기존의 약물, 예컨대 시스플라틴 및/또는 잼시타빈에 대한 비교에 의해 행해질 수 있다.

[0167] 투여량 및 투여 간격은 조절 작용 또는 최소 유효 농도(MEC)를 유지하기에 충분한 활성 부분의 혈장 중 농도를 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. MEC는 각 화합물에 따라 달라질 것이지만, 생체내 및/또는 시험관내 데이터로부터 추정될 수 있다. MEC를 달성하는데 필요한 투여량은 개별 특성 및 투여 경로에 좌우될 것이다. 그러나, 혈장 농도를 측정하는데 HPLC 검정 또는 생물학적 검정이 사용될 수 있다. 투여 간격은 또한, MEC 값을 사용하여 결정될 수 있다. 조성물은 그 시간의 10 내지 90%, 바람직하게는 30 내지 90%, 가장 바람직하게는 50 내지 90% 동안에 MEC보다 높은 혈장 중 농도를 유지하는 계획을 사용하여 투여되어야 한다. 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우에, 약물의 유효 국소 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다.

[0168] 담당 의사가 독성 또는 장기 기능 이상으로 인해 투여를 언제 어떻게 종료, 중단 또는 조절하는지를 안다는 것에 주목해야 한다. 반대로, 담당 의사는 임상 반응이 충분하지 않다면(독성 배제), 치료를 보다 높은 레벨로 조절하는 것도 알 것이다. 대상으로 하는 질환의 관리에서 투여된 용량의 크기는 치료하고자 하는 질환 또는 상태의 중증도 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 질환 또는 상태의 중증도는 예를 들어, 표준 예후 평가 방법에 의해 부분적으로 평가될 수 있다. 게다가, 용량 및 아마도 투여 빈도는 또한 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 달라질 것이다. 상기에서 논의된 것과 견줄만한 프로그램은 수의학에서 사용될 수 있다.

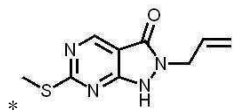
[0169] 본 명세서에 개시된 화합물, 염 및 조성물은 공지된 방법을 사용하여 효능 및 독성에 대해 평가될 수 있다. 예를 들어, 특정 화학 부분을 공유하는 특정 화합물, 또는 그러한 화합물의 서브세트의 독성은 세포주, 예컨대 포유류 세포주, 바람직하게는 인간 세포주에 대한 시험관내 독성을 측정함으로써 확립될 수 있다. 그러한 연구의 결과는 종종 동물, 예컨대 포유동물, 또는 보다 구체적으로는 인간에서의 독성을 예측한다. 대안적으로, 동물 모델, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 개 또는 원숭이에서의 특정 화합물의 독성은 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 특정 화합물의 효능은 몇 가지 공인된 방법, 예컨대 시험관내 방법, 동물 모델 또는 인간 임상 시험을 사용하여 확립될 수 있다. 효능을 측정하기 위한 모델을 선택할 때, 당업자는 적절한 모델, 용량, 투여 경로 및/또는 처방을 선택하기 위해 최신 기술에 따를 수 있다.

[0170] 실시예

[0171] 하기 실시예에서는 추가의 실시 형태가 더욱 상세히 개시되며, 이러한 실시예는 본 발명의 청구범위의 범위를 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0172] **중간체 1**

[0173] 2-알릴-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-온

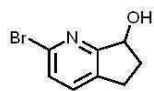


[0175]

[0176] **중간체 1**을 문헌[Matheson et al., ACS Chem. Biol. (2016) 11:2066-2067]에 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (LCMS) 223.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0177] **중간체 2**

[0178] 2-브로모-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[*b*]피리딘-7-올



[0179]

[0180] 단계 1. 물 (2.25 L) 중의 프로피올아미드 (62 g, 898.55 mmol), 에틸 2-옥소사이클로펜탄카르복실레이트 (140.35 g, 898.55 mmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (94.3 g, 898.55 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3 × 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켜, 황백색 고체로서의 에틸 1-(3-아미노-3-옥소프로프-1-에닐)-2-옥소사이클로펜탄카르복실레이트 (40 g, 20%)를 얻었다. MS (LCMS) 226.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0181] 단계 2. 진한 HCl (390 mL) 중의 에틸 1-(3-아미노-3-옥소프로프-1-에닐)-2-옥소사이클로펜탄카르복실레이트 (39 g, 173.33 mmol)의 용액을 110℃의 밀봉관에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 0℃에서 NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 첨가하여, pH를 8 내지 9로 조절하였다. 얻어진 고체를 여과하고, Et<sub>2</sub>O (2 × 100 mL)로 세정하여, 황백색 고체로서의 6,7-다이하이드로-1H-사이클로펜타[*b*]피리딘-2(5H)-온 (15 g, 64% 수율)을 얻었다. MS (LCMS) 135.9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0182] 단계 3. PBr<sub>3</sub> (180 mL) 중의 6,7-다이하이드로-1H-사이클로펜타[*b*]피리딘-2(5H)-온 (18 g, 133.33 mmol)의 용액을 18시간 동안 180℃로 가열하였다. 그 후에 반응물을 실온으로 냉각시켜, 빙수에 부었다. pH를 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 8 내지 9로 조절하였다. 얻어진 용액을 셀라이트(Celite) 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 EtOAc (2 × 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켜, 황백색 고체로서의 2-브로모-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[*b*]피리딘 (7 g, 26%)을 얻었다. MS (LCMS) 197.8 [M+H]<sup>+</sup>.

[0183] 단계 4. DCM (120 mL) 중의 2-브로모-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[*b*]피리딘 (4 g, 20.41 mmol)의 교반 용액에, *m*-CPBA (10.5 g, 61.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 환류 하에 가열하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>

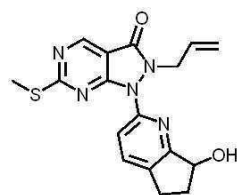
로 켄칭(quenching)하여, 5% MeOH/DCM (2 × 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켜, 황백색 고체로서의 2-브로모-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-1-옥사이드 (3.3 g, 76% 수율)를 얻었다. MS (LCMS) 213.8 [M+H]<sup>+</sup>.

[0184] 단계 5. Ac<sub>2</sub>O (30 mL) 중의 2-브로모-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-1-옥사이드 (3.2 g, 15.09 mmol)의 용액을 16시간 동안 100℃로 가열하였다. Ac<sub>2</sub>O를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 7% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 오일로서의 2-브로모-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트 (2 g, 52%)를 얻었다. MS (LCMS) 255.9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0185] 단계 6. 실온에서 THF/H<sub>2</sub>O (20 mL, 1:1) 중의 2-브로모-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트 (2 g, 7.84 mmol)의 교반 용액에, LiOH·H<sub>2</sub>O (0.755 g, 31.49 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반한 다음에, 물로 희석시켜, EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 40% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 갈색 고체로서의 **중간체 2** (1.2 g, 71%)를 얻었다. MS (LCMS) 214.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0186] **중간체 3**

[0187] 2-알릴-1-(7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-(메틸티오)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3(2H)-온

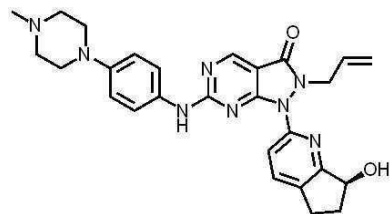


[0188]

[0189] 80℃에서 1,4-다이옥산 (30 mL) 중의 **중간체 1** (450 mg, 2.02 mmol), **중간체 2** (558 mg, 2.62 mmol), CuI (384 mg, 2.02 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (390 mg, 2.83 mmol)의 용액에, N,N'-다이메틸에틸렌다이아민 (0.43 mL, 4.02 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 18시간 동안 95℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, NH<sub>4</sub>OH 수용액 (30 mL)으로 희석하여, EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 증발 건조시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 40% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 담황색 오일로서의 **중간체 3** (280 mg, 38%)을 얻었다. MS (ESI) 356.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0190] **실시예 1A**

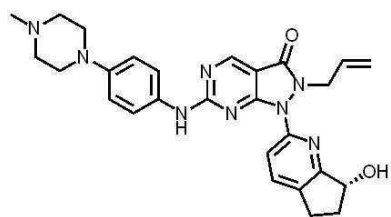
[0191] (S)-2-알릴-1-(7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0192]

[0193] **실시예 1B**

[0194] (R)-2-알릴-1-(7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0195]

[0196]

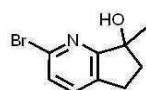
톨루엔 (20 mL) 중의 **중간체 3** (280 mg, 0.79 mmol)의 용액에, *m*-CPBA (201 mg, 1.17 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. DIPEA (0.69 mL, 3.94 mmol) 및 4-(4-메틸 피페라진-1-일)아닐린 (178 mg, 0.93 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> (25 mL)를 첨가하여, 혼합물을 EtOAc (2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (아세토니트릴/물)로 정제하여, 황색 고체로서의 라세미체 2-알릴-1-(7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3(2H)-온 (87 mg, 30% 수율)을 얻었다. 거울상 이성질체를 SFC 크로마토그래피 (키탈팍 (Chiralpak) AD-H, 40% (에탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 1A**, 19 mg) 및 피크 2 (**실시예 1B**, 25 mg)를 얻었다. **실시예 1A**: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10.08 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.73-5.62 (m, 1H), 5.57-5.39 (m, 1H), 5.04-4.86 (m, 3H), 4.68-4.52 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 4H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 1H); MS (LCMS) 499.3 [M+H]<sup>+</sup>. **실시예 1B**: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10.05 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.73-5.62 (m, 1H), 5.57-5.39 (m, 1H), 5.04-4.86 (m, 3H), 4.68-4.52 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 4H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 1H); MS (LCMS) 499.3 [M+H]<sup>+</sup>. 절대 입체화학을 **실시예 1A** 및 **실시예 1B**에 임의로 할당하였다.

[0197]

**중간체 4**

[0198]

2-브로모-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올



[0199]

[0200]

단계 1. DCM (15 mL) 중의 라세미체 2-브로모-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올 (1.4 g, 6.60 mmol)의 교반 용액에, 테스-마틴 페리오디난 (Dess-Martin periodinane; 3.0 g, 7.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 켄칭하여, DCM (2 × 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 40% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황백색 고체로서의 2-브로모-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7(6H)-온 (780 mg, 60%)을 얻었다. MS (LCMS) 212.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0201]

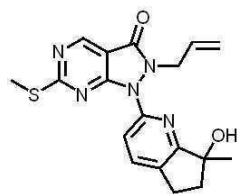
단계 2. 0℃에서 THF (10 mL) 중의 2-브로모-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7(6H)-온 (400 mg, 1.90 mmol)의 교반 용액에, 요오드화메틸마그네슘 (2M THF, 7.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 0℃ 내지 실온에서 16시간 동안 교반하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액으로 켄칭하여, EtOAc (2 × 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황백색 고체로서의 **중간체 4** (200 mg, 46%)를 얻었다. MS (LCMS) 227.9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0202]

**중간체 5**

[0203]

2-알릴-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

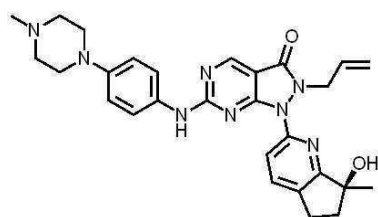


[0204]

[0205] 중간체 5를 중간체 1 및 중간체 4를 사용하여, 중간체 3에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (LCMS) 370.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0206] 실시예 2A

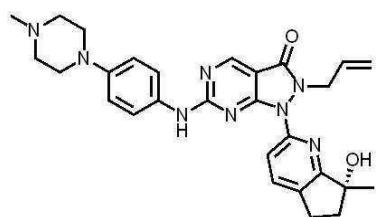
[0207] (S)-2-알릴-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0208]

[0209] 실시예 2B

[0210] (R)-2-알릴-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



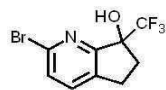
[0211]

[0212] THF/H<sub>2</sub>O (20 mL, 1:1) 중의 중간체 5 (330 mg, 0.89 mmol)의 교반 용액에, 옥손 (673 mg, 2.68 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물 (50 mL)로 희석시켜, EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 설폭사이드와 설폰의 혼합물 (330 mg, 0.822 mmol)을 받고체로서 얻었다. 톨루엔 (10 mL) 중의 설폭사이드와 설폰의 혼합물 (330 mg, 0.82 mmol)에, DIPEA (0.43 mL, 2.46 mmol), 이어서 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 (188 mg, 0.99 mmol)을 첨가하여, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석시켜, 물 (50 mL)로 세정하였다. 유기층을 건조시켜 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (중성 알루미나, 5% 메탄올/DCM)로 정제하여, 황백색 고체로서의 라세미체 2-알릴-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (260 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 15% (메탄올 중의 15 mM 암모니아))로 분리하여, 피크 1 (실시예 2A, 105 mg) 및 피크 2 (실시예 2B, 96 mg)를 얻었다. 실시예 2A: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.16 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.92 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 6.91 (d, J=9.2 Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.86 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.79-4.55 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 4H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (LCMS) 513.4 [M+H]<sup>+</sup>. 실시예 2B: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.16 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 6.91 (d, J=9.6 Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.98 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J=16.4 Hz, 1H), 4.79-4.55 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 4H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS

(LCMS) 513.5  $[M+H]^+$ . 절대 입체화학을 **실시예 2A** 및 **실시예 2B**에 임의로 할당하였다.

#### [0213] 중간체 6

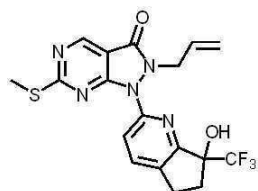
[0214] 2-브로모-7-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올



[0216] 0°C에서 THF (20 mL) 중의 2-브로모-5,6-다이하이드로-7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-온 (1.5 g, 7.08 mmol)의 교반 용액에, TMSCF<sub>3</sub> (3.2 mL, 21.23 mmol), 이어서 TBAF (THF 중의 1M) (0.7 mL, 0.71 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0°C 내지 실온에서 12시간 동안 교반하고, 6N HCl로 켄칭하여, EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 갈색 고체로서의 **중간체 6** (825 mg, 41%)을 얻었다. MS (LCMS) 281.9  $[M+H]^+$ .

#### [0217] 중간체 7

[0218] 2-알릴-1-(7-하이드록시-7-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0220] **중간체 7**을 **중간체 1** 및 **중간체 6**을 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (LCMS) 424.3  $[M+H]^+$ .

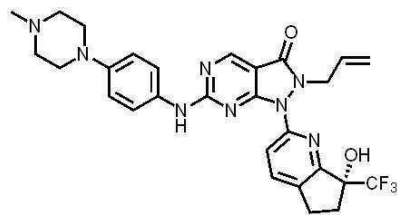
#### [0221] 실시예 3A

[0222] (S)-2-알릴-1-(7-하이드록시-7-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



#### [0224] 실시예 3B

[0225] (R)-2-알릴-1-(7-하이드록시-7-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

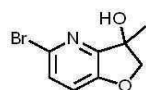


[0227] **실시예 3A** 및 **3B**를 **중간체 7**을 사용하여, **실시예 2A** 및 **2B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(7-하이드록시-7-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (330 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 40% (메탄올 중의 15 mM 암모니아))로 분리하여, 피크 1 (**실시예**

**3A**, 126 mg) 및 피크 2 (**실시예 3B**, 150 mg)를 얻었다. **실시예 3A**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.92 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.65–7.58 (m, 2H), 6.94 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.68–5.60 (m, 1H), 4.96 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 4.79 (d,  $J=16.4$  Hz, 2H), 4.61–4.53 (m, 1H), 3.14–3.02 (m, 5H), 3.00–2.90 (m, 1H), 2.61–2.60 (m, 1H), 2.49–2.44 (m, 4H), 2.22 (br s, 4H); MS (LCMS) 567.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **실시예 3B**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.92 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.65–7.58 (m, 2H), 6.94 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.70–5.60 (m, 1H), 4.96 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 4.79 (d,  $J=16.4$  Hz, 2H), 4.61–4.53 (m, 1H), 3.16–3.02 (m, 5H), 3.00–2.90 (m, 1H), 2.61–2.56 (m, 1H), 2.49–2.44 (m, 4H), 2.25 (br s, 4H); MS (LCMS) 567.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 절대 입체화학을 **실시예 3A** 및 **실시예 3B**에 임의로 할당하였다.

[0228] **중간체 8**

[0229] 5-브로모-3-메틸-2,3-다이하이드로푸로[3,2-*b*]피리딘-3-올



[0230]

[0231] 단계 1. 2,3-다이하이드로푸로[3,2-*b*]피리딘-5-아민을 WO 공개 제2008/069311호에 따라 제조하였다. MS (LCMS) 137.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0232] 단계 2.  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  (200 mL) 중의 2,3-다이하이드로푸로[3,2-*b*]피리딘-5-아민 (9.0 g, 66.17 mmol)의 교반 용액에,  $\text{CuBr}_2$  (7.303 g, 33.08 mmol)를 첨가한 다음에, 아질산아이스오아밀 (8.515 g, 72.78 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액 (50 mL)으로 켄칭하여, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 DCM ( $3 \times 50$  mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 갈색 고체로서의 5-브로모-2,3-다이하이드로푸로[3,2-*b*]피리딘 (6.0 g, 45%)을 얻었다. MS (ESI) 200.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0233] 단계 3.  $0^\circ\text{C}$ 에서 DCM (100 mL) 중의 5-브로모-2,3-다이하이드로푸로[3,2-*b*]피리딘 (6.0 g, 30.15 mmol)의 교반 용액에, *m*-CPBA (6.27 g, 36.18 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 잔류물을 *n*-헥산으로 트리투레이션하고, 건조시켜, 황백색 고체로서의 조제의 5-브로모-2,3-다이하이드로푸로[3,2-*b*]피리딘 4-옥사이드 (9.5 g)를 얻었다. MS (ESI) 216.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 무수 아세트산 (100 mL)을 5-브로모-2,3-다이하이드로푸로[3,2-*b*]피리딘 4-옥사이드 (9.5 g, 44.18 mmol)에 첨가하여, 1시간 동안  $90^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액 (100 mL)으로 희석시켜, EtOAc ( $3 \times 60$  mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 갈색 고체로서의 5-브로모-2,3-다이하이드로푸로[3,2-*b*]피리딘-3-일 아세테이트 (5.0 g, 65%)를 얻었다. MS (ESI) 258.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0234] 단계 4. THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 30 mL) 중의 5-브로모-2,3-다이하이드로푸로[3,2-*b*]피리딘-3-일 아세테이트 (5.0 g, 19.45 mmol)의 교반 용액에,  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2.45 g, 58.35 mmol)를 첨가하여, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc ( $3 \times 100$  mL)로 추출하여, 합한 유기층을 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세정하였다. 유기층을 건조시켜 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 황백색 고체로서의 5-브로모-2,3-다이하이드로푸로[3,2-*b*]피리딘-3-올 (2.5 g, 59%)을 얻었다. MS (ESI) 216.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0235] 단계 5.  $0^\circ\text{C}$ 에서 아세톤 (30 mL) 중의 5-브로모-2,3-다이하이드로푸로[3,2-*b*]피리딘-3-올 (2.6 g, 12.09 mmol)의 교반 용액에, 새로 제조한 존스 시약 (Jones reagent; 25 mL),  $\text{CrO}_3$  (3 eq.) 및  $\text{H}_2\text{SO}_4$  수용액 (3 eq.)을 첨가하여, 반응물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 30분간 교반하였다. 반응물을 EtOAc (60 mL)로 희석시켜, 빙수 (50 mL) 및 염

수 (50 mL)로 세정하였다. 유기층을 건조시켜 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 갈색 고체로서의 5-브로모푸로[3,2-*b*]피리딘-3(2*H*)-온 (1.2 g, 46% 수율)을 얻었다. MS (ESI) 214.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0236]

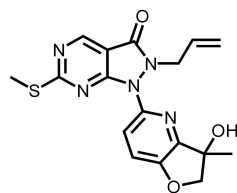
단계 6.  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) 중의 5-브로모푸로[3,2-*b*]피리딘-3(2*H*)-온 (1.1 g, 5.16 mmol)의 0°C 용액에, 요오드화 메틸마그네슘 (8.6 mL,  $\text{Et}_2\text{O}$  중의 3.0 M, 25.80 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액 (30 mL)으로 켄칭하여,  $\text{EtOAc}$  (2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 30%  $\text{EtOAc}$ /석유 에테르)로 정제하여, 갈색 고체로서의 **중간체 8** (510 mg, 43% 수율)을 얻었다. MS (ESI) 230.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0237]

#### 중간체 9

[0238]

2-알릴-1-(3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로푸로[3,2-*b*]피리딘-5-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-온



[0239]

[0240]

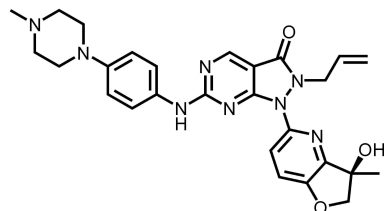
**중간체 9**를 **중간체 1** 및 **중간체 8**을 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다; MS (ESI) 372.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0241]

#### 실시예 4A

[0242]

(*S*)-2-알릴-1-(3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로푸로[3,2-*b*]피리딘-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-온



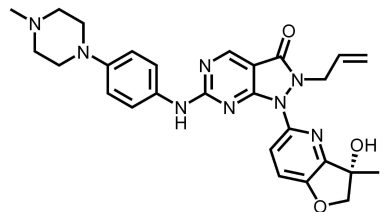
[0243]

[0244]

#### 실시예 4B

[0245]

(*R*)-2-알릴-1-(3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로푸로[3,2-*b*]피리딘-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-온



[0246]

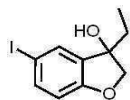
[0247]

**실시예 4A** 및 **4B**를 **중간체 9**를 사용하여, **실시예 2A** 및 **2B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로푸로[3,2-*b*]피리딘-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-온 (350 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 SFC 크로마토그래피 (키랄락 AD-H, 40% (에탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 4A**, 120 mg) 및 피크 2 (**실시예 4B**, 120 mg)를 얻었다. **실시예 4A**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.70-7.53 (m, 4H), 6.85 (d,  $J=16.8$  Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.01 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 4H), 3.07 (t,  $J=4.4$  Hz, 4H), 2.44 (t,  $J=4.4$  Hz, 4H),

2.21 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS (ESI) 515.6 [M+H]<sup>+</sup>. **실시예 4B**: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.70-7.53 (m, 4H), 6.85 (d, *J*=16.8 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.01 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.89 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 4H), 3.07 (t, *J*=4.4 Hz, 4H), 2.44 (t, *J*=4.4 Hz, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS (ESI) 515.5 [M+H]<sup>+</sup>. 절대 입체화학을 **실시예 4A** 및 **실시예 4B**에 임의로 할당하였다.

[0248] **중간체 10**

[0249] 3-에틸-5-요오도-2,3-다이하이드로벤조푸란-3-올



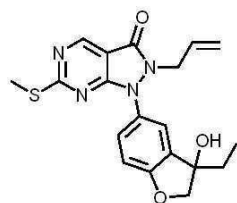
[0250]

[0251] 단계 1. 5-요오도벤조푸란-3(2H)-온을 WO 공개 제2008/068974호에 따라 제조하였다. MS (ESI) *m/z* 260.9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0252] 단계 2. 톨루엔 (20 mL) 중의 5-요오도벤조푸란-3(2H)-온 (2 g, 7.69 mmol)의 0℃ 교반 용액에, 3.0 M EtMgBr (12.82 mL, 38.46 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시켜, 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하여, EtOAc (2 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 20% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황색 고체로서의 **중간체 10** (1.5 g, 67%)을 얻었다. MS (ESI) 272.9 [M+H - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

[0253] **중간체 11**

[0254] 2-알릴-1-(3-에틸-3-하이드록시-2,3-다이하이드로벤조푸란-5-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-3-온

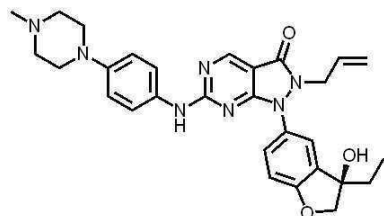


[0255]

[0256] **중간체 11**을 **중간체 1** 및 **중간체 10**을 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 385.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0257] **실시예 5A**

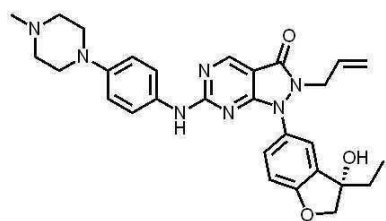
[0258] (R)-2-알릴-1-(3-에틸-3-하이드록시-2,3-다이하이드로벤조푸란-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-3-온



[0259]

[0260] **실시예 5B**

[0261] (S)-2-알릴-1-(3-에틸-3-하이드록시-2,3-다이하이드로벤조푸란-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-3-온



[0262]

[0263]

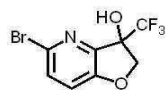
**실시예 5A** 및 **5B**를 **중간체 11**을 사용하여, **실시예 2A** 및 **2B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(3-에틸-3-하이드록시-2,3-다이하이드로벤조푸란-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (380 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 45% (에탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 5A**, 123 mg) 및 피크 2 (**실시예 5B**, 141 mg)를 얻었다. **실시예 5A**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=2$  Hz, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.97 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.08 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.05-3.03 (m, 4H), 2.44-2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 2H), 0.84 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H); MS (ESI) 528.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **실시예 5B**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (brs, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=2$  Hz, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.97 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.08 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.05-3.03 (m, 4H), 2.44-2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 2H), 0.84 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H); MS (ESI) 528.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 절대 입체화학을 **실시예 5A** 및 **실시예 5B**에 임의로 할당하였다.

[0264]

**중간체 12**

[0265]

5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로푸로[3,2-b]피리딘-3-올



[0266]

[0267]

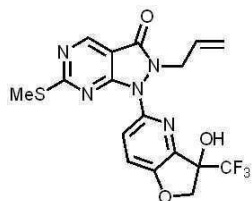
중량 기준으로 KOH/셀라이트의 1/1 혼합물을 미분쇄하였다. KOH/셀라이트 혼합물 (720 mg)을 유리 드로퍼에 넣었다. 5-브로모푸로[3,2-b]피리딘-3(2H)-온 (500 mg, 2.35 mmol) 및  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  (666 mg, 4.69 mmol)를 DMF (2.0 mL)에 용해시켰다. 용액을 시린지를 사용하여 유리 드로퍼에 첨가하였다. 생성물을 DMF 4.0 mL로 용리시켰다. 반응을  $4 \times 500$  mg 스케일로 반복하였다. 합한 반응 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL)로 킨칭하였다. 수층을  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 75$  mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수 ( $2 \times 100$  mL)로 세정하여, 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 20%  $\text{EtOAc}$ /석유 에테르)로 정제하여, 황백색 고체로서의 **중간체 12** (530 mg, 16%)를 얻었다. MS (ESI) 284.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0268]

**중간체 13**

[0269]

2-알릴-1-(3-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로푸로[3,2-b]피리딘-5-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



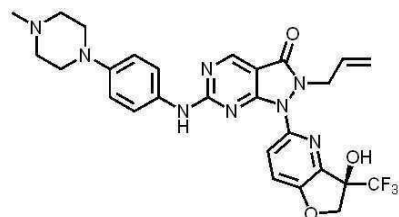
[0270]

[0271]

**중간체 13**을 **중간체 1** 및 **중간체 12**를 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 426.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0272] 실시예 6A

[0273] (R)-2-알릴-1-(3-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로푸로[3,2-b]피리딘-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0274]

[0275] 실시예 6B

[0276] (S)-2-알릴-1-(3-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로푸로[3,2-b]피리딘-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

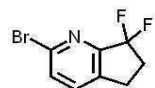


[0277]

[0278] 실시예 6A 및 6B를 중간체 13을 사용하여, 실시예 2A 및 2B에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(3-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)-2,3-다이하이드로푸로[3,2-b]피리딘-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (170 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 IG, 40.0%, (MeOH 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (실시예 6A, 35 mg) 및 피크 2 (실시예 6B, 40 mg)를 얻었다. 실시예 6A: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.2 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 6.91 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 5.67-5.62 (m, 1H), 5.00-4.93 (m, 2H), 4.83 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J=12$  Hz, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 4H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 569.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 실시예 6B: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.2 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 6.91 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 5.67-5.62 (m, 1H), 5.00-4.93 (m, 2H), 4.83 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J=12$  Hz, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 4H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 569.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 절대 입체화학을 실시예 6A 및 실시예 6B에 임의로 할당하였다.

[0279] 중간체 14

[0280] 2-브로모-7,7-다이플루오로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘



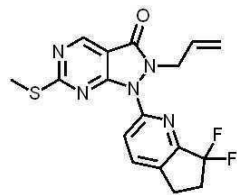
[0281]

[0282] DCM (50 mL) 중의 2-브로모-5,6-다이하이드로-7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-온 (2.0 g, 9.43 mmol)의 실온 교반 용액에, DAST (3.7 mL, 28.30 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 4일간 교반하였다. 반응물을 0°C에서  $\text{NaHCO}_3$  수용액 (25 mL)으로 킨칭하여, DCM (3  $\times$  30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 3% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황백색 고체로서의 중간체 14 (0.8 g, 36% 수율)를 얻었다. MS (ESI) 233.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0283] 중간체 15

[0284] 2-알릴-1-(7,7-다이플루오로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로

-3*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-온

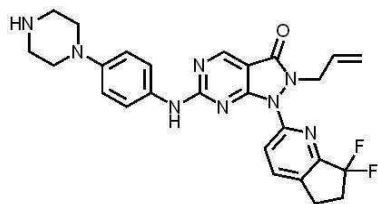


[0285]

[0286] 중간체 15를 중간체 1 및 중간체 14를 사용하여, 중간체 3에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다; MS (ESI) 376.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0287] 실시예 7

[0288] 2-알릴-1-(7,7-다이플루오로-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-2-일)-6-((4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-온



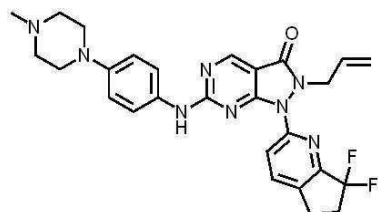
[0289]

[0290] 단계 1. *tert*-부틸 4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카르복실레이트 및 중간체 15를 사용하여, 실시예 2A 및 2B에 대하여 기재된 절차에 따라, *tert*-부틸 4-(4-((2-알릴-1-(7,7-다이플루오로-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)아미노)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 19% 수율)를 얻었다. MS (ESI) 605.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0291] 단계 2. 0°C에서 Et<sub>2</sub>O (10 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(4-((2-알릴-1-(7,7-다이플루오로-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)아미노)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (250 mg, 0.41 mmol)의 교반 용액에, Et<sub>2</sub>O (5 mL) 중의 2*M* HCl을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하여, 감압 하에 농축시키고, Et<sub>2</sub>O로 트리투레이션하여, 담황색 고체로서의 염산염 형태 (94 mg, 42%)의 실시예 7을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.28 (br s, 1H), 8.95 (br s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.62 (br s, 2H), 7.00 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.75-5.65 (m, 1H), 5.01 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.38-3.20 (m, 8H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.78-2.62 (m, 2H); MS (ESI) 505.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0292] 실시예 8

[0293] 2-알릴-1-(7,7-다이플루오로-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-온



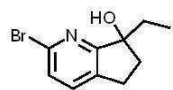
[0294]

[0295] 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 및 중간체 15를 사용하여, 실시예 2A 및 2B에 대하여 기재된 절차에 따라, 황색 고체로서의 실시예 8 (120 mg, 19%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.24 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.75-5.65 (m, 1H), 5.00 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.10 (br s, 6H), 2.78-2.62

(m, 2H), 2.52-2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 519.3  $[M+H]^+$ .

[0296] **중간체 16**

[0297] 2-브로모-7-에틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-온



[0298]

[0299] PhMe (20 mL) 중의 2-브로모-5,6-다이하이드로-7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-온 (2 g, 9.43 mmol)의 0℃ 용액에, DEE 중의 EtMgBr 3M (9.4 mL, 28.29 mmol)을 적가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 0℃로 냉각시키고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) 용액으로 켄칭하여, EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시켜 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc/헥산)로 정제하여, 오일로서의 **중간체 16** (860 mg, 38%)을 얻었다. MS (ESI) 244.2  $[M+H]^+$ .

[0300] **중간체 17**

[0301] 2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

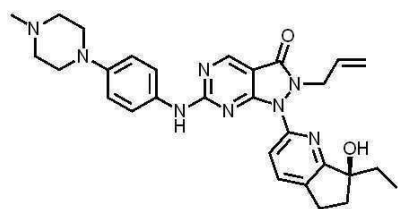


[0302]

[0303] **중간체 17**을 **중간체 1** 및 **중간체 16**을 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (LCMS) 384.5  $[M+H]^+$ .

[0304] **실시예 9A**

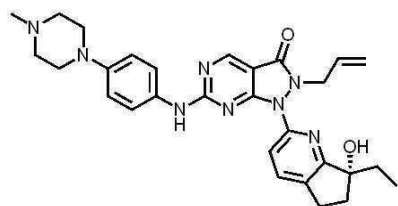
[0305] (S)-2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0306]

[0307] **실시예 9B**

[0308] (R)-2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



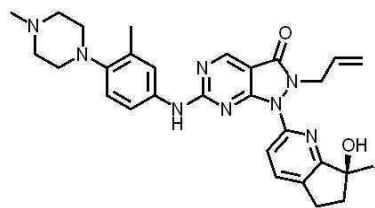
[0309]

[0310] 톨루엔 (90 mL) 중의 **중간체 17** (4.5 g, 11.7 mmol)의 0℃ 용액에, *m*-CPBA (3.7 g, 12.9 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 30분간 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 0℃에서 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 (2.9 g, 15.2 mmol) 및 DIPEA (10.9 mL, 61.05 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서

16시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 반응이 완료된 것으로 결정하고, 물 (100 mL)을 반응물에 첨가하여, EtOAc (3 × 100 mL)로 추출 하였다. 합한 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (250 mL), 염수 (300 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 감압 하에 증발시켰다. 조물질을 30% Et<sub>2</sub>O/펜탄으로 트리튬레이션하여, 라세미체 2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-3-온 (5.2 g, 84%)을 얻었다. 라세미체 물질 (3.5 g)을 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 35% (메탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 9A**, 1.38 g) 및 피크 2 (**실시예 9B**, 1.26 g)를 얻었다. **실시예 9A**; 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.05 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.92(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.56 (d, *J*=10.8 Hz, 1H) 3.09-3.08 (m, 4H) 3.01-2.81 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 0.87 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) 527.5 [M+H]<sup>+</sup>. **실시예 9B**; 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.05 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.92(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.05(s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.56 (d, *J*=10.8 Hz, 1H) 3.09-3.08 (m, 4H) 3.01-2.81 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 0.87 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) 527.5 [M+H]<sup>+</sup>. 절대 입체화학을 **실시예 9A** 및 **실시예 9B**에 임의로 할당하였다.

[0311] **실시예 10A**

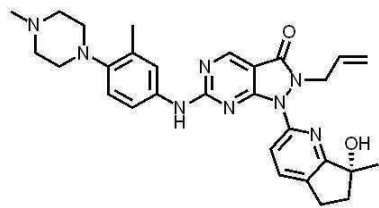
[0312] (S)-2-알릴-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0313]

[0314] **실시예 10B**

[0315] (R)-2-알릴-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



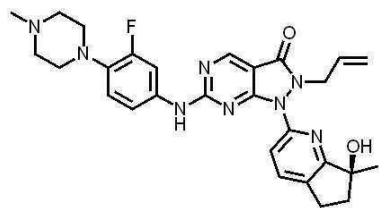
[0316]

[0317] **실시예 10A** 및 **10B**를 **중간체 5**를 사용하여, **실시예 2A** 및 **2B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (400 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 20% (메탄올 중의 15 mM 암모니아))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 10A**, 120 mg) 및 피크 2 (**실시예 10B**, 125 mg)를 얻었다. **실시예 10A**: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.13 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.41 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.72-5.63 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 5H), 2.51-2.42 (m, 4H), 2.23 (s, 6H), 2.13 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 527.5 [M+H]<sup>+</sup>. **실**

**실시예 10B:** 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.13 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H) 7.41 (q,  $J=8.4$ , 2 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.72-5.63 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 5H), 2.51-2.42 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.44 (s, 3H); MS (ESI) 527.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 절대 입체화학을 **실시예 10A** 및 **실시예 10B**에 임의로 할당하였다.

[0318] **실시예 11A**

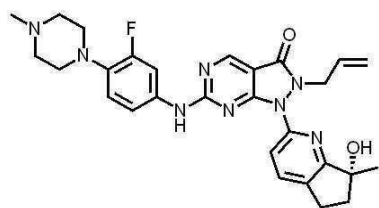
[0319] (S)-2-알릴-6-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0320]

[0321] **실시예 11B**

[0322] (R)-2-알릴-6-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

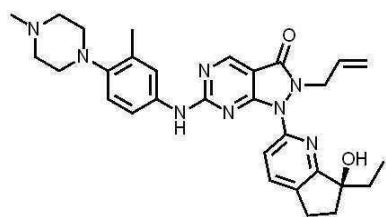


[0323]

[0324] **실시예 11A** 및 **11B**를 **중간체 5**를 사용하여, **실시예 2A** 및 **2B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-6-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로-펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (370 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 25% (EtOH 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 11A**, 90 mg) 및 피크 2 (**실시예 11B**, 90 mg)를 얻었다. **실시예 11A:** 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.25 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.91 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.71 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.02 (t,  $J=9.6$  Hz, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.01 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.72-4.61 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 5H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 531.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **실시예 11B:**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.25 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.91 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.71 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.02 (t,  $J=9.6$  Hz, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.01 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.72-4.61 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 5H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 531.4. 절대 입체화학을 **실시예 11A** 및 **실시예 11B**에 임의로 할당하였다.

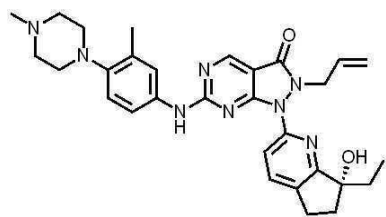
[0325] **실시예 12A**

[0326] (S)-2-알릴-1-(7-메틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



# [0328] 실시예 12B

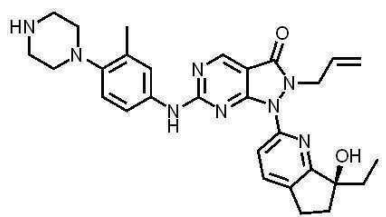
(R)-2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



**실시예 12A** 및 **12b**를 **중간체 17** 및 3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린을 사용하여, **실시예 9A** 및 **9B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (500 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 35% (MeOH 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 12A**, 169 mg) 및 피크 2 (**실시예 12B**, 166 mg)를 얻었다. **실시예 12A**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.05 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.42 (dd,  $J=8.4$  Hz,  $J=8.4$  Hz 1H), 6.98 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J=16.8$  Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.56 (dd,  $J=16.4$  Hz,  $J=6.4$  Hz, 1H) 3.09-2.93 (m, 1H) 2.81-2.74 (m, 4H), 2.5-2.49 (m, 4H), 2.32-2.17 (m, 7H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 0.87 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H); MS (ESI) 541.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **실시예 12b**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.05 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.42 (dd,  $J=8.4$  Hz,  $J=8.4$  Hz 1H), 6.98 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J=16.8$  Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.56 (dd,  $J=16.4$  Hz,  $J=6.4$  Hz, 1H) 3.09-2.93 (m, 1H) 2.81-2.74 (m, 4H), 2.5-2.49 (m, 4H), 2.32-2.17 (m, 7H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 0.86 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H); MS (ESI) 541.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 절대 입체화학을 **실시예 12A** 및 **실시예 12B**에 임의로 할당하였다.

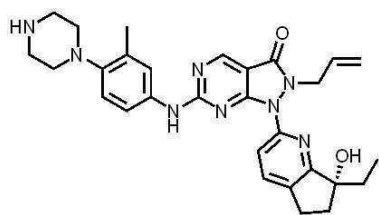
# [0332] 실시예 13A

(S)-2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((3-메틸-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



# [0335] 실시예 13B

(R)-2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((3-메틸-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0337]

[0338]

단계 1: 2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((3-메틸-4-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온을 **중간체 17** 및 1-(4-(4-아미노-2-메틸페닐)피페라진-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-온을 사용하여, **실시예 9A** 및 **9B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 623.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0339]

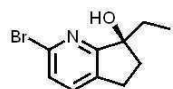
단계 2: 메탄올 (15 mL) 중의 2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((3-메틸-4-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (900 mg, 1.45 mmol)의 교반 용액에, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (399 mg, 2.89 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 용매를 증발시켰다. 반응물을 물 (30 mL)로 희석하고, 고체 화합물을 여과하여, 담황색 고체로서의 라세미체 2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((3-메틸-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (500 mg, 86%)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 40% (MeOH 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 13A**, 162 mg) 및 피크 2 (**실시예 13B**, 108 mg)를 얻었다. **실시예 13A**: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.41 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.67-5.66 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.85 (d, J=18 Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.56 (dd, J=6.3, 6.6 Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 1H), 2.02- 2.01 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 0.86 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) 527.2 [M+H]<sup>+</sup>. **실시예 13B**: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.41 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.67-5.66 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.85 (d, J=18 Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.56 (dd, J=6.3, 6.6 Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 1H), 2.02-2.01 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 0.86 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) 527.4 [M+H]<sup>+</sup>. 절대 입체화학을 **실시예 13A** 및 **실시예 13B**에 임의로 할당하였다.

[0340]

**중간체 18**

[0341]

(S)-2-브로모-7-에틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올



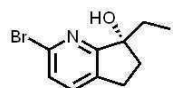
[0342]

[0343]

**중간체 19**

[0344]

(R)-2-브로모-7-에틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올



[0345]

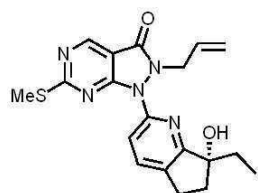
[0346]

라세미체 **중간체 16** (6 g, 24.79 mmol)을 SFC 정제 (럭스 셀룰로스(Lux Cellulose)-2, 10% 에탄올)로 정제하여, **중간체 18** (1.9 g, 7.88 mmol) 및 **중간체 19** (1.8 g, 7.47 mmol)를 얻었다. **중간체 18**: 무색 오일; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>) - 27.31°; MS (ESI) 242.3 [M+H]<sup>+</sup>. **중간체 19**: 무색 오일; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>) +

35.53°; MS (ESI) 242.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0347] **중간체 20**

[0348] (R)-2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

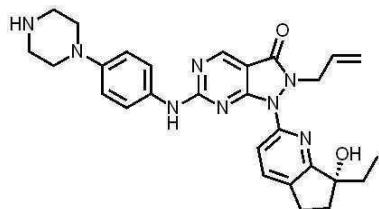


[0349]

[0350] **중간체 20**을 **중간체 1** 및 **중간체 19**를 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다.  $[\alpha]_D^{25}$  (c=0.1, CHCl<sub>3</sub>) + 17.84°; MS (LCMS) 384.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0351] **실시예 14**

[0352] (R)-2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



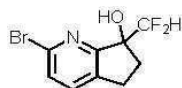
[0353]

[0354] 단계 1: (R)-2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온을 **중간체 20**을 사용하여, **실시예 9A** 및 **9B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 609.6 [M+H]<sup>+</sup>.

[0355] 단계 2: 0°C에서 MeOH (6 mL) 중의 (R)-2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3(2H)-온 (350 mg, 0.575 mmol)의 교반 용액에, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (238 mg, 1.72 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 물 (15 mL)을 첨가하여, 혼합물을 10분간 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 희석시켜, EtOAc (3 × 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조혼합물을 prep-HPLC (물/CH<sub>3</sub>CN)로 정제하여, 황백색 고체로서의 **실시예 14** (220 mg, 74%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.25 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.57 (brs, 2H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.74 (brs, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 5H), 2.86-2.74 (m, 5H), 2.22-2.06 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 0.8 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) 513.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0356] **중간체 21**

[0357] 2-브로모-7-(다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일)



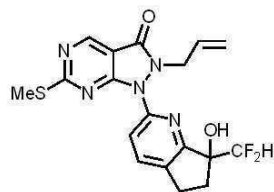
[0358]

[0359] 0°C에서 1,2-DME (10 mL) 중의 Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>H (1.175 g, 9.48 mmol)의 교반 용액에, 18-크라운-6 (625 mg, 2.37 mmol) 및 CsF (715 mg, 4.739 mmol)를 첨가하여, 반응물을 15분간 교반하였다. 0°C에서 반응물에 2-브로모-

5,6-다이하이드로-7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-온 (1 g, 4.74 mmol)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 반응이 완료된 것으로 결정하고, 반응물을 물 (30 mL)로 희석시켜, EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 분리된 유기층을 염수로 세정하고, 건조시켜 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압하에 농축시켜, 조화합물을 얻었다. 상기 반응을 4 × 1g 스케일로 반복하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황백색 고체로서의 **중간체 21** (470 mg)을 얻었다; MS (ESI) 266.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0360] **중간체 22**

[0361] 2-알릴-1-(7-(다이플루오로메틸)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

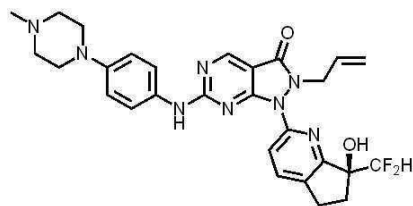


[0362]

[0363] **중간체 22**를 **중간체 1** 및 **중간체 21**을 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다; MS (ESI) 406.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0364] **실시예 15A**

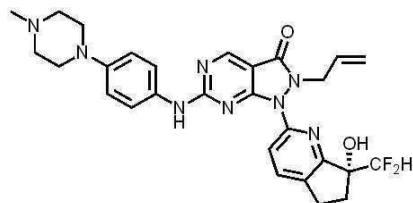
[0365] (S)-2-알릴-1-(7-(다이플루오로메틸)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0366]

[0367] **실시예 15B**

[0368] (R)-2-알릴-1-(7-(다이플루오로메틸)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

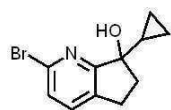


[0369]

[0370] **실시예 15A** 및 **15B**를 **중간체 22**를 사용하여, **실시예 9A** 및 **9B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(7-(다이플루오로메틸)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (120 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 30.0% (메탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 15A**, 35 mg) 및 피크 2 (**실시예 15B**, 35 mg)를 얻었다. **실시예 15A**: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.2 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.93 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.26 (t, J=59.1 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.68-5.61 (m, 1H), 4.97 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.82 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 6H), 2.47-2.46 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 1H); MS (ESI) 549.2 [M+H]<sup>+</sup>. **실시예 15B**: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.2 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.93 (d, J=8.7 Hz,

2H), 6.26 (t,  $J=59.1$  Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.68-5.61 (m, 1H), 4.97 (d,  $J=9.9$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J=17.4$  Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 6H), 2.47-2.46 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 1H); MS (ESI) 549.2  $[M+H]^+$ . 절대 입체화학을 실시예 15A 및 실시예 15B에 임의로 할당하였다.

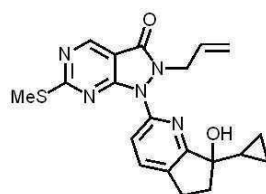
#### [0371] 중간체 23



[0372] THF (50 mL) 중의 2-브로모-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7(6H)-온 (4 g, 18.80 mmol)의 0°C 용액에, THF 중의 3M 사이클로프로필 마그네슘 브로마이드 용액 (31 mL, 94.3 mmol)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을  $NH_4Cl$  수용액 (200 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 × 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ( $Na_2SO_4$ ), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 ( $SiO_2$ , 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일로서의 2-중간체 23 (3 g, 63%)을 얻었다. MS (ESI) 255.9  $[M+H]^+$ .

#### [0374] 중간체 24

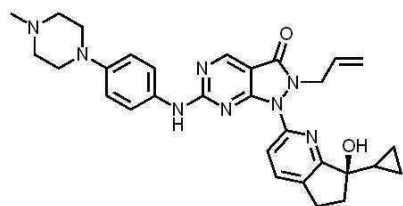
[0375] 2-알릴-1-(7-사이클로프로필-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0377] 중간체 24를 중간체 1 및 중간체 23을 사용하여, 중간체 3에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 396.5  $[M+H]^+$ .

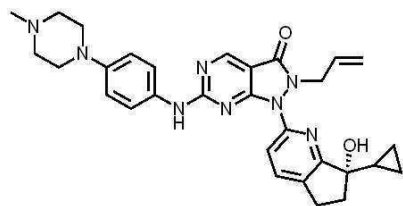
#### [0378] 실시예 16A

[0379] (R)-2-알릴-1-(7-사이클로프로필-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



#### [0381] 실시예 16B

[0382] (S)-2-알릴-1-(7-사이클로프로필-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

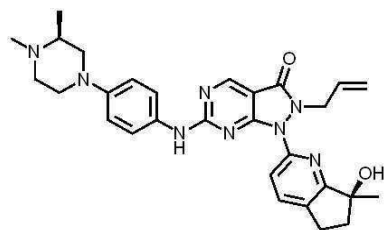


[0384] 실시예 16A 및 16B를 중간체 24를 사용하여, 실시예 2A 및 2B에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(7-사이클로프로필-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피

페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (400 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 45% (메탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 16A**, 159 mg) 및 피크 2 (**실시예 16B**, 111 mg)를 얻었다. **실시예 16A**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.13 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.71 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 6.92 ( $J=7.6$  Hz, 2H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.98 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 4.87-4.77 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.22-1.21 (m, 1H), 0.44-0.30 (m, 4H); MS (ESI) 539.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **실시예 16B**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.13 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.71 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 6.92 ( $J=8.7$  Hz, 2H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.98 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 4.87-4.77 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.22-1.21 (m, 1H), 0.44-0.30 (m, 4H); MS (ESI) 539.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 절대 입체화학을 **실시예 16A** 및 **실시예 16B**에 임의로 할당하였다.

[0385] **실시예 17A**

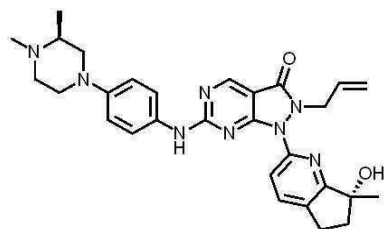
[0386] 2-알릴-6-((4-((S)-3,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1-((S)-7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0387]

[0388] **실시예 17B**

[0389] 2-알릴-6-((4-((S)-3,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1-((R)-7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



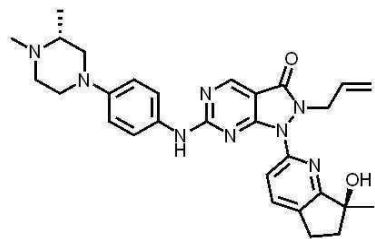
[0390]

[0391] **실시예 17A** 및 **17B**를 **중간체 5** 및 (S)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)아닐린을 사용하여, **실시예 9A** 및 **9B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 부분입체 이성질체 2-알릴-6-((4-((S)-3,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (500 mg)의 혼합물을 얻었다. 부분입체 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 IG, (메탄올:헥산 (80:20) 중의 0.5% DEA)로 분리하여, 피크 1 (**실시예 17A**, 130 mg) 및 피크 2 (**실시예 17B**, 75 mg)를 얻었다. **실시예 17A**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.91 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J=17.6$  Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.47 (t,  $J=10.8$  Hz, 2H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.34-2.22 (m, 5H), 2.13 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.05 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H); MS (ESI) 527.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **실시예 17B**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.93 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.91 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.36-2.11 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.05 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H); MS (ESI) 527.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 절

대 입체화학을 실시예 17A 및 실시예 17B에 임의로 할당하였다.

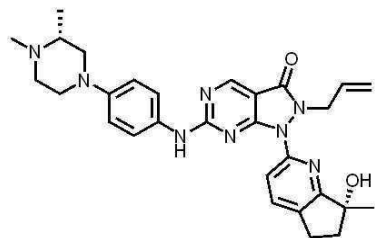
#### [0392] 실시예 18A

[0393] 2-알릴-6-((4-((R)-3,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1-((S)-7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



#### [0395] 실시예 18B

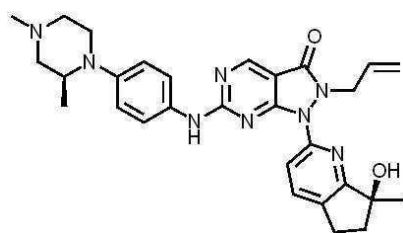
[0396] 2-알릴-6-((4-((R)-3,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1-((R)-7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0397] 실시예 18A 및 18B를 중간체 5 및 (R)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)아닐린을 사용하여, 실시예 9A 및 9B에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 부분입체 이성질체 2-알릴-6-((4-((R)-3,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1-((7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온의 혼합물을 얻었다. 부분입체 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 20.0% (메탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (실시예 18A, 94 mg) 및 피크 2 (실시예 18B, 85 mg)를 얻었다. 실시예 18A: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.09 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 6.91 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.71-5.62 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J=16.8$  Hz, 1H), 4.78-4.55 (m, 2H), 3.47 (t,  $J=10.4$  Hz, 2H), 3.31-2.93 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.36-2.11 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.05 (d,  $J=5.6$  Hz, 3H); MS (ESI) 527.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 실시예 18B: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.10 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 6.91 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 5.72-5.62 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J=16.8$  Hz, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 3H), 2.32-2.11 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.07 (m, 3H); MS (ESI) 527.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 삼차 알코올에 대한 절대 입체화학을 실시예 18A 및 실시예 18B에 임의로 할당하였다.

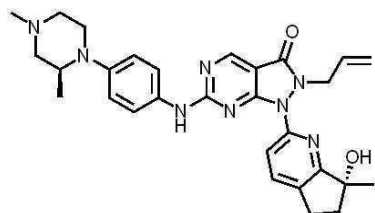
#### [0399] 실시예 19A

[0400] 2-알릴-6-((4-((S)-2,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1-((S)-7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0402] 실시예 19B

[0403] 2-알릴-6-((4-((S)-2,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1-((R)-7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

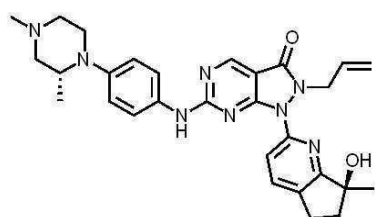


[0404]

[0405] 실시예 19A 및 19B를 중간체 5 및 (S)-4-(2,4-다이메틸피페라진-1-일)아닐린을 사용하여, 실시예 9A 및 9B에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 부분입체 이성질체 2-알릴-6-((4-((S)-2,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (400 mg)의 혼합물을 얻었다. 부분입체 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 25.0% (MeOH 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (실시예 19A, 158 mg) 및 피크 2 (실시예 19B, 103 mg)를 얻었다. 실시예 19A: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.97 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H); MS (ESI) 527.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 실시예 19B: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.96 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H); MS (ESI) 527.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 삼차 알코올에 대한 절대 입체화학을 실시예 19A 및 실시예 19B에 임의로 할당하였다.

[0406] 실시예 20A

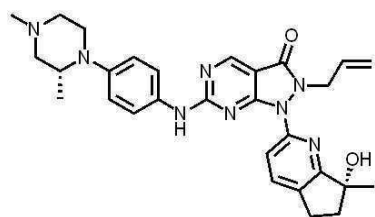
[0407] 2-알릴-6-((4-((R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1-((S)-7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0408]

[0409] 실시예 20B

[0410] 2-알릴-6-((4-((R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1-((R)-7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



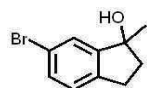
[0411]

[0412] 실시예 20A 및 20B를 중간체 5 및 (R)-4-(2,4-다이메틸피페라진-1-일)아닐린을 사용하여, 실시예 9A 및 9B에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 부분입체 이성질체 2-알릴-6-((4-((R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)아

미노)-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (400 mg)의 혼합물을 얻었다. 부분입체 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 20.0% (MeOH 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 20A**, 170 mg) 및 피크 2 (**실시예 20B**, 170 mg)를 얻었다. **실시예 20A**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.96 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H); MS (ESI) 527.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **실시예 20B**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.96 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H); MS (ESI) 527.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 삼차 알코올에 대한 절대 입체화학을 **실시예 20A** 및 **실시예 20B**에 임의로 할당하였다.

[0413] **중간체 25**

[0414] 6-브로모-1-메틸-2,3-다이하이드로-1H-인덴-1-올

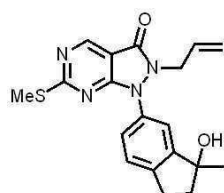


[0415]

[0416] THF (100 mL) 중의 무수  $\text{CeCl}_3$  (17.5 g, 71.08 mmol)의 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하고,  $-78^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. DEE 중의 1.6 M MeLi (44 mL, 71.08 mmol)를  $-78^\circ\text{C}$ 에서 첨가하여, 반응물을 30분간 교반하였다.  $-78^\circ\text{C}$ 에서 이것에, THF (100 mL) 중의 6-브로모-2,3-다이하이드로-1H-인덴-1-온 (10 g, 47.39 mmol)의 용액을 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액 (200 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2  $\times$  200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일로서의 **중간체 25** (6 g, 55%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J=8.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.07 (t,  $J=4.4$  Hz, 2H), 1.40 (s, 3H).

[0417] **중간체 26**

[0418] 2-알릴-1-(3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

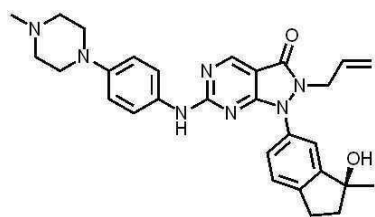


[0419]

[0420] **중간체 26**을 **중간체 1** 및 **중간체 25**를 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 369.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

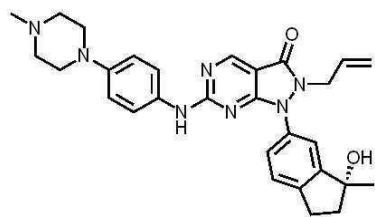
[0421] **실시예 21A**

[0422] (S)-2-알릴-1-(3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



#### [0423] 실시예 21B

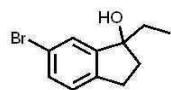
(R)-2-알릴-1-(3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1H-인텐-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



**실시예 21A** 및 **21B**를 **중간체 26**을 사용하여, **실시예 2A** 및 **실시예 2B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1H-인텐-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (350 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 IG, 40.0% (메탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 21A**, 70 mg) 및 피크 2 (**실시예 21B**, 71 mg)를 얻었다. **실시예 21A**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.03 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.27 (dd,  $J=8.0, 2.0$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 5.68-5.62 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.09 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J=17.6$  Hz, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.43 (s, 3H); MS (ESI) 512.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **실시예 21B**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.03 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.27 (dd,  $J=8.0, 2.0$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 5.68-5.62 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.09 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J=17.6$  Hz, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.43 (s, 3H); MS (ESI) 512.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 절대 입체화학을 **실시예 21A** 및 **실시예 21B**에 임의로 할당하였다.

#### [0428] 중간체 27

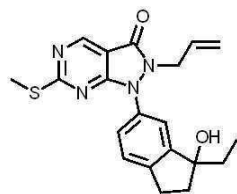
6-브로모-1-에틸-2,3-다이하이드로-1H-인텐-1-올



0°C에서 톨루엔 (50 mL) 중의 6-브로모-2,3-다이하이드로-1H-인텐-1-올 (5.0 g, 23.68 mmol)의 교반 용액에, EtMgBr (23.70 mL, 71.07 mmol)을 적가하였다. 병목을 제거하여, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액 (50 mL)으로 켄칭하여, EtOAc (3  $\times$  50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 20% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 액체로서의 **중간체 27** (4 g, 70%)을 얻었다. MS (ESI) 223.1  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ .

#### [0432] 중간체 28

2-알릴-1-(3-에틸-3-하이드록시-2,3-다이하이드로-1H-인텐-5-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

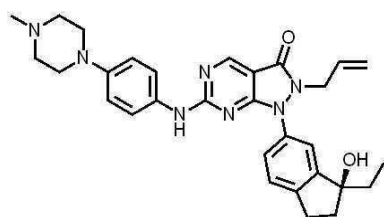


[0434]

[0435] **중간체 28**을 **중간체 1** 및 **중간체 27**을 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 383.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0436] **실시예 22A**

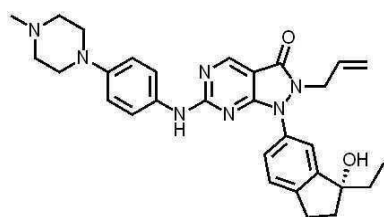
[0437] (S)-2-알릴-1-(3-에틸-3-하이드록시-2,3-다이하이드로-1H-인텐-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0438]

[0439] **실시예 22B**

[0440] (R)-2-알릴-1-(3-에틸-3-하이드록시-2,3-다이하이드로-1H-인텐-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

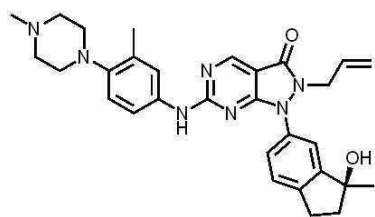


[0441]

[0442] **실시예 22A** 및 **22B**를 **중간체 28**을 사용하여, **실시예 9A** 및 **9B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(3-에틸-3-하이드록시-2,3-다이하이드로-1H-인텐-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (340 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 IG, 35.0% (메탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 22A**, 102 mg) 및 피크 2 (**실시예 22B**, 91 mg)를 얻었다. **실시예 22A**: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.01 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.38 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 6.85 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.71-5.62 (m, 1H), 5.08 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.92 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 4H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 4H), 2.21-2.16 (m, 4H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 0.86 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); MS (ESI) 526.2 [M+H]<sup>+</sup>. **실시예 22B**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.01 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.38 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 6.85 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.67-5.63 (m, 1H), 5.09 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.92 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.23-4.22 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 4H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 4H), 2.21-2.16 (m, 4H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 1H), 0.86 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); MS (ESI) 526.3 [M+H]<sup>+</sup>. 절대 입체화학을 **실시예 22A** 및 **실시예 22B**에 임의로 할당하였다.

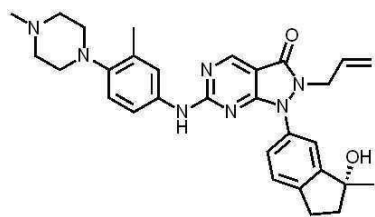
[0443] **실시예 23A**

[0444] (S)-2-알릴-1-(3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1H-인텐-5-일)-6-((3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



## [0445] 실시예 23B

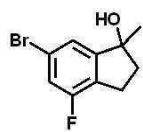
[0447] (R)-2-알릴-1-(3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1H-인텐-5-일)-6-((3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0449] 실시예 23A 및 24b를 중간체 26 및 3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린을 사용하여, 실시예 9A 및 9B에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1H-인텐-5-일)-6-((3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (635 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 40% (아이소프로필 알코올 중의 0.5% 아이소프로필 아민))로 분리하여, 피크 1 (실시예 23A, 223 mg) 및 피크 2 (실시예 23B, 223 mg)를 얻었다. 실시예 23A: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.00 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.47-7.29 (m, 5H), 6.93 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.09 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.25 (brs, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 5H), 2.45 (brs, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.42 (s, 3H); MS (ESI) 526.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 실시예 23B: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.00 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.47-7.29 (m, 5H), 6.93 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.09 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.25 (brs, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 5H), 2.45 (brs, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.42 (s, 3H); MS (ESI) 526.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 절대 입체화학을 실시예 23A 및 실시예 23B에 임의로 할당하였다.

## [0450] 중간체 29

[0451] 6-브로모-4-플루오로-1-메틸-2,3-다이하이드로-1H-인텐-1-올



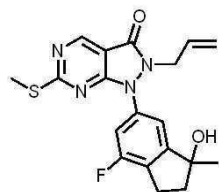
[0453] 단계 1: 6-브로모-4-플루오로-2,3-다이하이드로-1H-인텐-1-온을 WO 공개 제2005/095387호에 따라 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $d_6$ )  $\delta$  7.70 (s, 1H), 7.42 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 3.10 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H).

[0454] 단계 2: 다이에틸 에테르 (60 mL) 중의 6-브로모-4-플루오로-2,3-다이하이드로-1H-인텐-1-온 (6 g, 26 mmol)의 0°C 용액에, DEE 중의 3.0 M MeMgBr (87 mL, 262 mmol)을 적가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하여, EtOAc ( $2 \times 100$  mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (150 mL), 염수 (150 mL)로 세정하여, 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황색 오일로서의 6-브로모-4-플루오로-1-메틸-2,3-다이하이드로-1H-인텐-1-올 (3 g, 47%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J=10.0, 4.8$  Hz, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.30-2.18

(m, 2H), 1.58 (s, 3H).

[0455] **중간체 30**

[0456] 2-알릴-1-(7-플루오로-3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

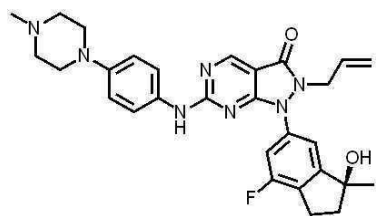


[0457]

[0458] **중간체 30**을 **중간체 1** 및 **중간체 29**를 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 387.3  $[M+H]^+$ .

[0459] **실시예 24A**

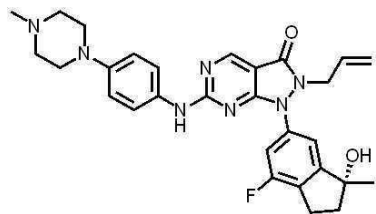
[0460] (S)-2-알릴-1-(7-플루오로-3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0461]

[0462] **실시예 24B**

[0463] (R)-2-알릴-1-(7-플루오로-3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

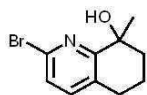


[0464]

[0465] **실시예 24A** 및 **24B**를 **중간체 30**을 사용하여, **실시예 9A** 및 **9B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(7-플루오로-3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (165 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 30% (IPA 중의 0.5% 아이소프로필아민))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 24A**, 43 mg) 및 피크 2 (**실시예 24B**, 47 mg)를 얻었다. **실시예 24A**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.10 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.55 (brs, 2H), 7.21 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.09 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H), 4.96 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.28 (brs, 2H), 3.05-2.78 (m, 6H), 2.50-2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.44 (s, 3H); MS (ESI) 530.3  $[M+H]^+$ . **실시예 24B**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.21 (d,  $J=9.6$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.09 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.96 (d,  $J=16.8$  Hz, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.05-2.78 (m, 6H), 2.50-2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.44 (s, 3H); MS (ESI) 530.3  $[M+H]^+$ . 절대 입체화학을 **실시예 24A** 및 **실시예 24B**에 임의로 할당하였다.

[0466] **중간체 31**

[0467] 2-브로모-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-올



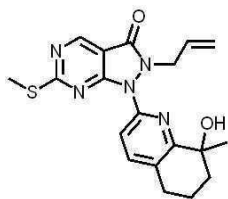
[0468]

[0469] 단계 1: CH<sub>3</sub>CN (30 mL) 중의 2-클로로-6,7-다이하이드로퀴놀린-8(5H)-온 (1.7 g, 9.39 mmol)의 교반 용액에, TMS-Br (2.86 g, 18.78 mmol)을 첨가하여, 반응물을 CEM-마이크로웨이브에서 20분간 150℃로 가열하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 DCM (100 mL)으로 희석시켜, NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (50 mL)으로 세정하였다. 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 20% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 갈색 오일로서의 2-브로모-6,7-다이하이드로퀴놀린-8(5H)-온 (1.2 g, 57%)을 얻었다. MS (ESI) 226.3 [M+H].

[0470] 단계 2: DEE (30 mL) 중의 2-브로모-6,7-다이하이드로퀴놀린-8(5H)-온 (1.20 g, 5.33 mmol)의 0℃ 용액에, DEE 중의 3.0 M CH<sub>3</sub>MgI (8.88 mL, 26.65 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시켜, 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 물 (25 mL)로 켄칭하여, EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 20% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황백색 고체로서의 **중간체 31** (900 mg, 70%)을 얻었다. MS (ESI) 241.9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0471] **중간체 32**

[0472] 2-알릴-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

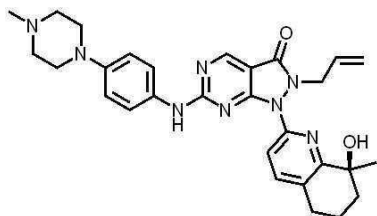


[0473]

[0474] **중간체 32**를 **중간체 1** 및 **중간체 31**을 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 384.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0475] **실시예 25A**

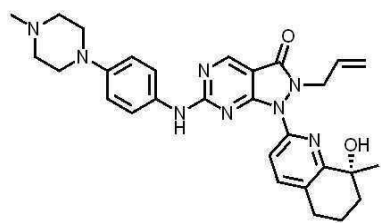
[0476] (S)-2-알릴-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0477]

[0478] **실시예 25B**

[0479] (R)-2-알릴-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0480]

[0481]

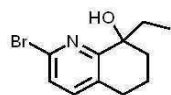
**실시예 25A** 및 **25B**를 **중간체 32**를 사용하여, **실시예 2A** 및 **2B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (450 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 45% (메탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 25A**, 160 mg) 및 피크 2 (**실시예 25B**, 165 mg)를 얻었다. **실시예 25A**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.04 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.98 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.65 (dd,  $J=16.0, 5.2$  Hz, 1H), 3.14-3.07 (m, 4H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.82 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 527.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **실시예 25B**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.04 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.98 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.66 (dd,  $J=15.6, 5.2$  Hz, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 527.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 절대 입체화학을 **실시예 25A** 및 **실시예 25B**에 임의로 할당하였다.

[0482]

**중간체 33**

[0483]

2-브로모-8-에틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-올



[0484]

[0485]

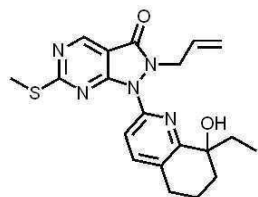
다이에틸 에테르 (40 mL) 중의 2-브로모-6,7-다이하이드로퀴놀린-8(5H)-온 (2.00 g, 8.88 mmol)의 0°C 용액에, DEE 중의 3.0 M EtMgBr (14.82 mL, 44.44 mmol)을 적가하였다. 빙욕을 제거하고, 혼합물을 실온으로 가온시켜, 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하여, EtOAc (2  $\times$  30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세정하여, 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 담황색 오일로서의 **중간체 33** (900 mg, 40%)을 얻었다. MS (ESI) 256.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0486]

**중간체 34**

[0487]

2-알릴-1-(8-에틸-8-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0488]

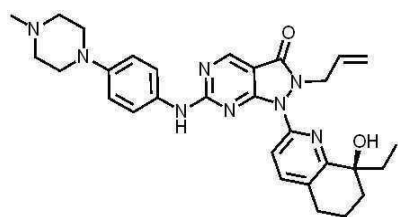
[0489]

**중간체 34**를 **중간체 1** 및 **중간체 33**을 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 398.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0490]

**실시예 26A**

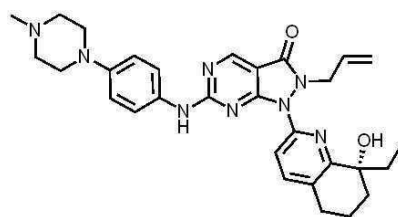
[0491] (S)-2-알릴-1-(8-에틸-8-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0492]

[0493] 실시예 26B

[0494] (R)-2-알릴-1-(8-에틸-8-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

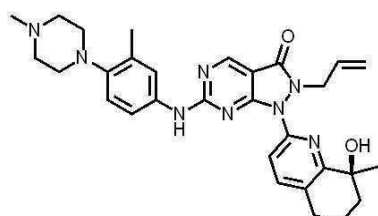


[0495]

[0496] 실시예 26A 및 26B를 중간체 34를 사용하여, 실시예 2A 및 2B에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(8-에틸-8-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (600 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 35% (메탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (실시예 26A, 160 mg) 및 피크 2 (실시예 26B, 136 mg)를 얻었다. 실시예 26A: 황색 고체.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.11 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 6.93 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.70-5.61 (m, 1H), 4.99 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.59 (dd,  $J=16$ , 5.6 Hz, 1H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.85-2.67 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.96-1.71 (m, 6H), 0.78 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H); MS (ESI) 541.3 실시예 26B: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.11 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 6.93 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.70-5.61 (m, 1H), 4.99 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.59 (dd,  $J=16$ , 5.6 Hz, 1H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.85-2.67 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.96-1.71 (m, 6H), 0.78 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H). MS (ESI) 541.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 절대 입체화학을 실시예 26A 및 실시예 26B에 임의로 할당하였다.

[0497] 실시예 27A

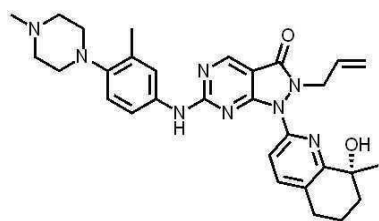
[0498] (S)-2-알릴-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0499]

[0500] 실시예 27B

[0501] (R)-2-알릴-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0502]

[0503]

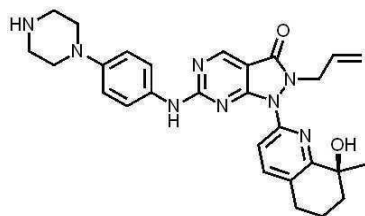
**실시예 27A** 및 **27B**를 **중간체 32** 및 3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린을 사용하여, **실시예 2A** 및 **2B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (800 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, 50% (메탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 27A**, 69 mg) 및 피크 2 (**실시예 27B**, 68 mg)를 얻었다. **실시예 27A**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.39 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.98 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 6H), 2.52-2.48 (m, 4H) 2.47 (s, 6H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 541.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **실시예 27B**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.39 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.98 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 6H), 2.52-2.48 (m, 4H), 2.25-2.24 (m, 6H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 541.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 절대 입체화학을 **실시예 27A** 및 **실시예 27B**에 임의로 할당하였다.

[0504]

**실시예 28A**

[0505]

(S)-2-알릴-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



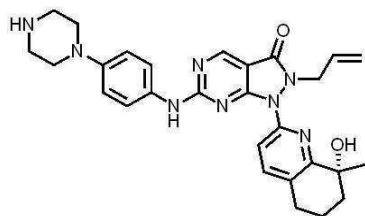
[0506]

[0507]

**실시예 28B**

[0508]

(R)-2-알릴-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0509]

[0510]

단계 1: 2-알릴-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((4-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온을 **중간체 32**를 사용하여, **실시예 9A** 및 **실시예 9B**에 대하여 기재된 절차를 이용하여 합성하였다. MS (ESI) 609.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

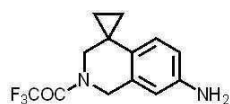
[0511]

단계 2: MeOH (6 mL) 중의 2-알릴-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((4-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3(2H)-온 (400 mg, 0.66 mmol)의 0°C 용액에,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (272 mg, 1.97 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서 16

시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 물 (10 mL)을 첨가하여, 혼합물을 10분간 교반하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜, 라세미체 2-알릴-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((4-(피페라진-1-일)페닐)-아미노)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3(2*H*)-온 (260 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-n, 40% (메탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 28A**, 39 mg) 및 피크 2 (**실시예 28B**, 33 mg)를 얻었다. **실시예 28A**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.56 (brs, 2H), 6.90 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.69-5.62 (m, 1H), 4.98 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.84-4.80 (m, 2H), 4.67-4.61 (m, 1H), 3.00-2.99 (m, 4H), 2.83-2.76 (m, 6H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 513.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **실시예 28B**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.09 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.71-5.621 (m, 1H), 4.98 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.84-4.81 (m, 2H), 4.67-4.62 (s, 1H), 3.01-2.99 (m, 4H), 2.84-2.74 (m, 6H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 513.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 절대 입체화학을 **실시예 28A** 및 **실시예 28B**에 임의로 할당하였다.

[0512] **중간체 35**

[0513] 1-(7'-아미노-1'*H*-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'*H*)-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-온



[0514]

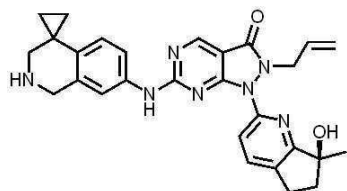
[0515] 단계 1: 7'-니트로-2',3'-다이하이드로-1'*H*-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]을 미국 특허 제7507748 호에 따라 제조하였다.

[0516] 단계 2: 0°C에서 DCM (40 mL) 중의 7'-니트로-2',3'-다이하이드로-1'*H*-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린] (2.5 g, 12.25 mmol)의 교반 용액에, TEA (3.69 g, 36.75 mmol) 및 무수 트라이플루오로아세트산 (3.08 g, 14.70 mmol)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 DCM (100 mL)으로 희석시켜, 물 (100 mL) 및 염수 (50 mL)로 세정하였다. 유기층을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황색 오일로서의 2,2,2-트라이플루오로-1-(7'-니트로-1'*H*-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'*H*)-일)에탄-1-온 (1.7 g, 46%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26 (dd,  $J=20.7$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.13 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J=12.3$  Hz, 2H), 3.74 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.24-1.15 (m, 4H).

[0517] 단계 3: EtOH (17 mL) 중의 2,2,2-트라이플루오로-1-(7'-니트로-1'*H*-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'*H*)-일)에탄-1-온 (1.7 g, 5.66 mmol)의 교반 용액에,  $\text{SnCl}_2$  (6.44 g, 33.99 mmol) 및  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.81 g, 33.99 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 80°C로 가열하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 감압 하에 농축시켜, 잔류물을 물 (50 mL)에 용해시키고, 포화  $\text{NaHCO}_3$ 를 사용하여 pH-8로 염기성화시켜, EtOAc (2  $\times$  50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 담황색 고체로서의 **중간체 35** (1.4 g, 91%)를 얻었다. MS (ESI) 270.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0518] **실시예 29A**

[0519] (S)-2-알릴-6-((2',3'-다이하이드로-1'*H*-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-일)아미노)-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-온



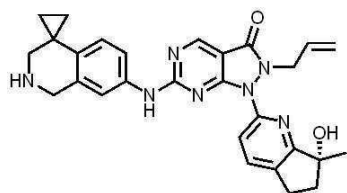
[0520]

[0521]

실시예 29B

[0522]

(R)-2-알릴-6-((2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-일)아미노)-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0523]

[0524]

단계 1: 2-알릴-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((2'-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온을 **중간체 5** 및 **중간체 35**를 사용하여, **실시예 9A** 및 **9B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 592.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0525]

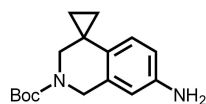
단계 2: MeOH (6 mL) 중의 2-알릴-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((2'-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (135 mg, 0.23 mmol)의 0°C 용액에, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (94 mg, 0.68 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 물 (10 mL)을 조화합물에 첨가하여, 10분간 교반하였다. 침전물을 여과하고, 진공 하에 건조시켜, 황백색 고체로서의 라세미체 2-알릴-6-((2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-일)아미노)-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (85 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄파 IA, 45% (메탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 29A**, 30 mg) 및 피크 2 (**실시예 29B**, 25 mg)를 얻었다. **실시예 29A**: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.16 (brs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J=17.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=16.4 Hz, 6.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.87-2.72 (m, 3H), 2.13 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 0.88 (s, 2H), 0.77 (s, 2H). MS (ESI) 496.2 [M+H]<sup>+</sup>. **실시예 29B**: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.16 (brs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J=18 Hz, 1H), 4.74 (d, J=14 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=16 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.84-2.67 (m, 3H), 2.13 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 0.88 (s, 2H), 0.77 (s, 2H). MS (ESI) 496.2 [M+H]<sup>+</sup>. 절대 입체화학을 **실시예 29A** 및 **실시예 29B**에 임의로 할당하였다.

[0526]

중간체 36

[0527]

tert-부틸 7'-아미노-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'H)-카복실레이트



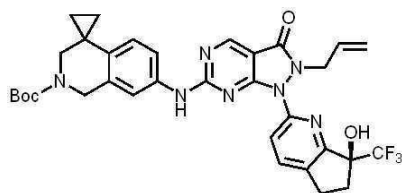
[0528]

[0529] 단계 1: 0℃에서 1,4-다이옥산: H<sub>2</sub>O (45 mL, 2:1) 중의 7'-니트로-2',3'-다이하이드로-1'*H*-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린] (3 g, 14.63 mmol)의 교반 용액에, 1 N NaOH (15 mL)를 첨가하였다. 5분 후에, 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트 (3.7 mL, 16.91 mmol)를 0℃에서 첨가하여, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 KHSO<sub>4</sub> (pH: 2-3)로 산성화시킨 후에, 혼합물을 아세트산에틸 (2 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (25 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켰다. 얻어진 조혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 20% EA/석유 에테르)로 정제하여, 담황색 고체로서의 *tert*-부틸 7'-니트로-1'*H*-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'*H*)-카르복실레이트 (2.5 g, 56%)를 얻었다. MS (LCMS) 249.0 [M-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>]<sup>+</sup>.

[0530] 단계 2: 실온에서 EtOH (50 mL) 중의 *tert*-부틸 7'-니트로-1'*H*-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'*H*)-카르복실레이트 (1.0 g, 3.28 mmol)의 교반 용액에, SnCl<sub>2</sub> (3.74 g, 19.67 mmol), 이어서 NH<sub>4</sub>Cl (1.04 g, 19.67 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS에 의한 완료 후에, 조반응물을 감압 하에 농축시키고, 물 (50 mL)로 희석시켜, 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 염기성화하였다 (pH: 8-9). 그 다음에 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 30% MeOH:DCM (3 × 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켜, 황백색 고체로서의 **중간체 36** (615 mg, 93%)을 얻었다. MS (LCMS) 275.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0531] **중간체 37A**

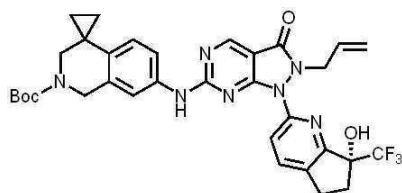
[0532] *tert*-부틸 (S)-7'-((2-알릴-1-(7-하이드록시-7-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)아미노)-1'*H*-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'*H*)-카르복실레이트



[0533]

[0534] **중간체 37B**

[0536] \**tert*-부틸 (R)-7'-((2-알릴-1-(7-하이드록시-7-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)아미노)-1'*H*-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'*H*)-카르복실레이트



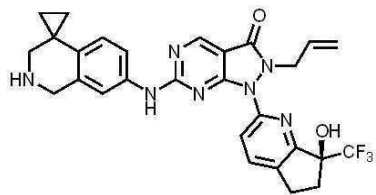
[0537]

[0538] **중간체 37A** 및 **37B**를 **중간체 7** 및 **중간체 36**을 사용하여, **실시예 2A** 및 **2B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 *tert*-부틸 7'-((2-알릴-1-(7-하이드록시-7-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)아미노)-1'*H*-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-2'(3'*H*)-카르복실레이트 (364 mg)를 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 IC, 35% 메탄올)로 분리하여, 피크 1 (**중간체 37A**, 140 mg) 및 피크 2 (**중간체 37B**, 135 mg)를 얻었다. **중간체 37A**: 황색 고체; MS (ESI) 650.5 [M+H]<sup>+</sup>. **중간체 37B**: 황색 고체; MS (ESI) 650.5 [M+H]<sup>+</sup>. 절대 입체화학을 **중간체 37A** 및 **중간체 37B**에 임의로 할당하였다.

[0539] **실시예 30A**

[0540] (S)-2-알릴-6-((2',3'-다이하이드로-1'*H*-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-일)아미노)-1-(7-하이드록시-7-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라

졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



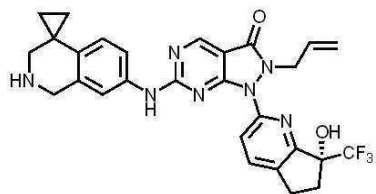
[0541]

[0542]

0℃에서 DCM (4 mL) 중의 **중간체 37A** (140 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에, Et<sub>2</sub>O 중의 2M HCl (1 mL)을 첨가하였다. 병목을 제거하여, 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 다이에틸 에테르로 트리투레이션하여, 고 진공 하에 건조시킨 후에 HCl 염으로서의 **실시예 30A** (60 mg, 50%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.38 (brs, 1H), 9.39 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.97 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 3.26 (brs, 1H), 3.13-2.94 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.33-2.23 (s, 1H), 1.09 (s, 4H); MS (ESI) 550.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0543]

**실시예 30B**



[0544]

[0545]

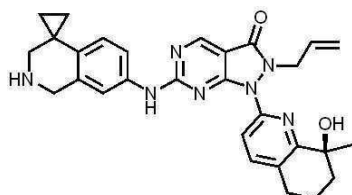
**실시예 30B**를 **실시예 30A**의 절차에 따라, 염산염으로서 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.38 (brs, 1H), 9.4 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.97 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 3.26 (brs, 1H), 3.13-2.94 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.33-2.23 (s, 1H), 1.09 (s, 4H); MS (ESI) 550.5 [M+H]<sup>+</sup>. 절대 입체화학을 **실시예 30A** 및 **실시예 30B**에 임의로 할당하였다.

[0546]

**실시예 31A**

[0547]

(S)-2-알릴-6-((2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-일)아미노)-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



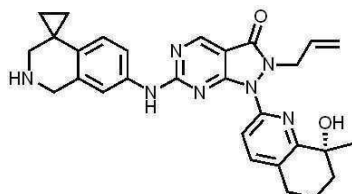
[0548]

[0549]

**실시예 31B**

[0550]

(R)-2-알릴-6-((2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-일)아미노)-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



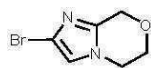
[0551]

[0552] 단계 1: 2-알릴-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((2'-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (364 mg, 26%)을 **중간체 32** 및 **중간체 35**를 사용하여, **실시예 2A** 및 **2B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 606.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0553] 단계 2: MeOH (12 mL) 중의 2-알릴-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((2'-(2,2,2-트라이플루오로아세틸)-2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (400 mg, 0.66 mmol)의 교반 용액에, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (183 mg, 1.32 mmol)를 첨가하여, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 용매를 증발시켰다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석시켜, DCM 중의 10% MeOH (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 담황색 고체로서의 라세미체 2-알릴-6-((2',3'-다이하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-아이소퀴놀린]-7'-일)아미노)-1-(8-하이드록시-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (310 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, (IPA 중의 0.5% 아이소프로필아민))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 31A**, 120 mg) 및 피크 2 (**실시예 31B**, 123 mg)를 얻었다. **실시예 31A**: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.15 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.90-4.81 (m, 3H), 4.67-4.62 (dd, *J*=16 Hz, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.86-2.66 (m, 4H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 0.88 (s, 2H), 0.78 (s, 2H); MS (ESI) 510.2 [M+H]<sup>+</sup>. **실시예 31B**: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.15 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.30 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.89-4.80 (m, 3H), 4.67-4.62 (dd, *J*=16 Hz, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.86-2.74 (m, 4H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.73-1.71 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 0.88 (s, 2H), 0.78 (s, 2H); MS (ESI) 510.2 [M+H]<sup>+</sup>. 절대 입체화학을 **실시예 31A** 및 **실시예 31B**에 임의로 할당하였다.

[0554] **중간체 38**

[0555] 2-브로모-5,6-다이하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진



[0556]

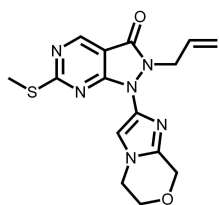
[0557] 단계 1: 5,6-다이하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진을 WO 2016138821호의 절차에 따라 합성하였다.

[0558] 단계 2: 0℃에서 CH<sub>3</sub>CN (30 mL) 중의 5,6-다이하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진 (3 g, 24.16 mmol)의 교반 용액에, NBS (9.04 g, 50.80 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 농축시켰다. 조혼합물을 CCl<sub>4</sub> (5 × 30 mL)로 트리투레이션하여, 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축시켜, 백색 고체로서의 2,3-다이브로모-5,6-다이하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진 (3 g, 44%)을 얻었다. MS (ESI) 281.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0559] 단계 3: 0℃에서 무수 THF 중의 2,3-다이브로모-5,6-다이하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진 (500 mg, 1.76 mmol)의 교반 용액에, 1.6 M *i*PrMgCl (1.65 mL, 2.85 mmol)을 적가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 물 (25 mL)로 켄칭하여, EtOAc (2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 3% MeOH/DCM)로 정제하여, 황백색 고체로서의 **중간체 38** (280 mg, 77%)을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 203.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0560] **중간체 39**

[0561] 2-알릴-1-(5,6-다이하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-2-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0562]

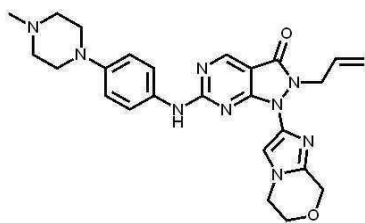
[0563] 중간체 39를 중간체 1 및 중간체 38을 사용하여, 중간체 3에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. 혼합물을 20분간 탈가스한 다음에, 마이크로웨이브에서 2시간 동안 100℃로 가열하였다. MS (ESI) 345.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[0564]

#### 실시예 32

[0565]

2-알릴-1-(5,6-다이하이드로-8H-이미다조[2,1-c][1,4]옥사진-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



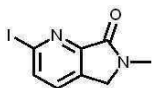
[0566]

[0567] 실시예 32 (5 mg)를 중간체 39를 사용하여, 실시예 2A 및 2B에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.94 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.73-5.71 (m, 1H), 5.11 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.03 (d, J=17.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 4H), 3.06 (t, J=4.4 Hz, 4H), 2.50-2.42 (m, 4H), 2.21 (s, 3H); MS (ESI) m/z 488.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0568]

#### 중간체 40

[0569] 2-요오도-6-메틸-5,6-다이하이드로-7H-피롤로[3,4-b]피리딘-7-온



[0570]

[0571] 단계 1: 실온에서 CH<sub>3</sub>CN (50 mL) 중의 메틸 6-클로로-3-메틸피콜리네이트 (10 g, 54 mmol)의 교반 용액에, NaI (40 g, 270 mmol), 이어서 TMS-Cl (36 mL, 270 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 8시간 동안 환류시켰다. TLC에 의한 완료 후에, 용매를 증발시키고, 잔류물을 물 (100 mL)로 희석시켜, EtOAc (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 50% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황백색 고체로서의 6-요오도-3-메틸피콜린산 (8 g, 57%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.50 (br s, 1H), 7.72 (d, J = 3 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

[0572]

단계 2: 0℃에서 MeOH (80 mL) 중의 6-요오도-3-메틸피콜린산 (8 g, 30 mmol)의 교반 용액에, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4.8 mL, 91 mmol)를 적가하였다. 빙욕을 제거하여, 혼합물을 환류 하에 12시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 용매를 증발시키고, 잔류물을 물 (100 mL)로 희석시켰다. pH를 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 사용하여 9로 조절하여, 반응물을 EtOAc (3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세정하여, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 20% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 담황색 고체로서의 메틸 6-요오도-3-메틸피콜리네이트 (7 g, 83%)를 얻었다. MS (ESI) 278.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0573]

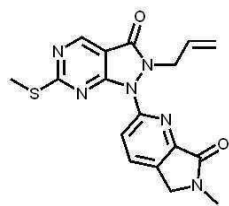
단계 3: CCl<sub>4</sub> (100 mL) 중의 메틸 6-요오도-3-메틸피콜리네이트 (8.5 g, 30 mmol)의 교반 용액에, NBS (7.1 g, 39 mmol), AIBN (492 mg, 3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 65℃로 가열하였다. TLC에 의한 완료 후에, 용매를 증발시켜, 잔류물을 물 (100 mL)에 현탁시켰다. 혼합물을 DCM (3 × 50 mL)으로 추출하였다. 합

한 추출물을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 15% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 갈색 액체로서의 메틸 3-(브로모메틸)-6-요오도피콜리네이트 (4.31 g, 40%)를 얻었다. MS (ESI) 356.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0574] 단계 4: THF (10 mL) 중의 메틸 3-(브로모메틸)-6-요오도피콜리네이트 (3 g, 8.4 mmol)의 교반 실온 용액에, THF 중의 2.0 M 메틸아민 (42 mL, 84 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 용매를 증발시켜, 잔류물을 물 (30 mL)로 희석시켰다. 얻어진 침전물을 여과하고, 건조시켜, 황백색 고체로서의 **중간체 40** (1.3 g, 56%)을 얻었다. MS (ESI) 275.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0575] **중간체 41**

[0576] 2-알릴-1-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

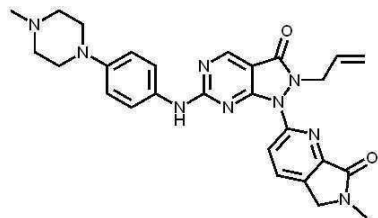


[0577]

[0578] **중간체 41**을 **중간체 1** 및 **중간체 40**을 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. 혼합물을 20분간 탈가스한 다음에, 마이크로웨이브에서 2시간 동안 100°C로 가열하였다. MS (ESI) 369.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0579] **실시예 33**

[0580] 2-알릴-1-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

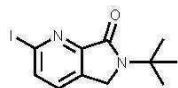


[0581]

[0582] **실시예 33** (150 mg)을 **중간체 41**을 사용하여, **실시예 2A** 및 **2B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.94 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.73-5.66 (m, 1H), 5.00 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.63-4.61 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.11-3.09 (m, 4H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 512.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0583] **중간체 42**

[0584] 6-(tert-부틸)-2-요오도-5,6-다이하이드로-7H-피롤로[3,4-b]피리딘-7-온

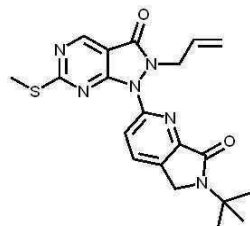


[0585]

[0586] THF (5 mL) 중의 메틸 3-(브로모메틸)-6-요오도피콜리네이트 (500 mg, 1.4 mmol)의 교반 실온 용액에, tert-부틸아민 (256 mg, 3.50 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 용매를 증발시켜, 잔류물을 물 (30 mL)로 희석시켰다. 침전된 고체를 여과하고, 건조시켜, 황백색 고체로서의 **중간체 42** (220 mg, 49%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.96 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 1.49 (s, 9H).

[0587] **중간체 43**

[0588] 2-알릴-1-(6-(tert-부틸)-7-옥소-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

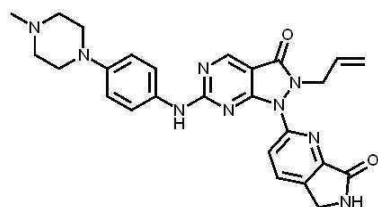


[0589]

[0590] **중간체 43**을 **중간체 1** 및 **중간체 42**를 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. 혼합물을 20분간 탈가스한 다음에, 마이크로웨이브에서 2시간 동안 100℃로 가열하였다. MS (ESI) 411.14 [M+H]<sup>+</sup>.

[0591] **실시예 34**

[0592] 2-알릴-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1-(7-옥소-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



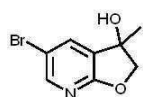
[0593]

[0594] 단계 1: 2-알릴-1-(6-(tert-부틸)-7-옥소-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (150 mg)을 **중간체 43**을 사용하여, **실시예 2A** 및 **2B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 554.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0595] 단계 2: 0℃에서 2-알릴-1-(6-(tert-부틸)-7-옥소-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (150 mg, 7.05 mmol)의 교반 용액에, 트라이플루오로메탄설폰산 (0.7 mL)을 첨가하였다. 병목을 제거하여, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 NaHCO<sub>3</sub>로 중화시킨 다음에, EtOAc (3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 그래디언트)로 정제하여, 황백색 고체로서의 **실시예 34** (10 mg)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.20 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.32 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.74-5.67 (m, 1H), 5.01 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J=18.0 Hz, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.46 (br s, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.47-2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 498.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0596] **중간체 44**

[0597] 5-브로모-3-메틸-2,3-다이하이드로푸로[2,3-b]피리딘-3-올



[0598]

[0599] 단계 1: 0℃에서 DME (200 mL) 중의 에틸 2-하이드록시아세테이트 (27.67 g, 266.14 mmol)의 교반 용액에, 60% NaH (8.744 g, 380.2 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 병목을 제거하여, 반응물을 30분간 교반하였다. 에틸 5-브로모-2-클로로니코티네이트 (20 g, 76.04 mmol)를 첨가하여, 반응물을 16시간 동안 환류시켰다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물 (150 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 아세트산을 사용하여, pH 4로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc (3 × 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고

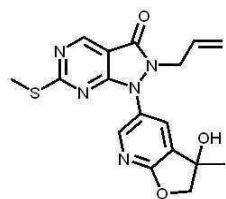
(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황백색 고체로서의 에틸 5-브로모-3-옥소-2,3-다이하이드로푸로[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트 (8.5 g, 30%)를 얻었다. MS (ESI) 285.9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0600] 단계 2: 에틸 5-브로모-3-옥소-2,3-다이하이드로푸로[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트 (9 g, 31.57 mmol)와 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 수용액 (90 mL)의 혼합물을 60℃로 가열하여, 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응 혼합물을 빙수 (200 mL)로 희석시켜, EtOAc (2 × 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (150 mL), 염수 (200 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 담갈색 고체로서의 5-브로모푸로[2,3-*b*]피리딘-3(2*H*)-온 (4.5 g, 66%)을 얻었다. MS (ESI) 213.8 [M+H]<sup>+</sup>.

[0601] 단계 3: 0℃에서 다이에틸 에테르 (40 mL) 중의 5-브로모푸로[2,3-*b*]피리딘-3(2*H*)-온 (4 g, 18.77 mmol)의 교반 용액에, DEE 중의 3.0 M CH<sub>3</sub>MgI (31 mL, 93.85 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (50mL)로 켄칭하여, EtOAc (3 × 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 20% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 갈색 고체로서의 **중간체 44** (2.0 g, 46%)를 얻었다. MS (ESI) 229.9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0602] **중간체 45**

[0603] 2-알릴-1-(3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로푸로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-온

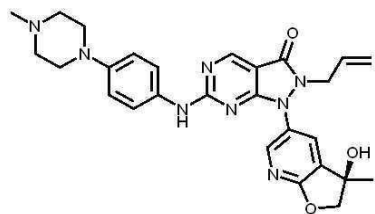


[0604]

[0605] **중간체 45**를 **중간체 1** 및 **중간체 44**를 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. 혼합물을 20분간 탈가스한 다음에, 마이크로웨이브에서 6시간 동안 100℃로 가열하였다. MS (ESI) 372.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0606] **실시예 35A**

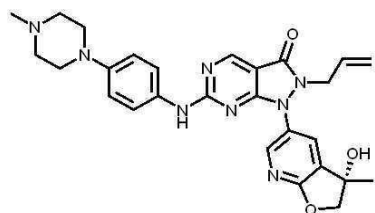
[0607] 2-알릴-1-(3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로푸로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-온



[0608]

[0609] **실시예 35B**

[0610] (S)-2-알릴-1-(3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로푸로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-온



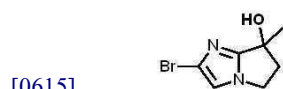
[0611]

[0612] **실시예 35A** 및 **35B**를 **중간체 45**를 사용하여, **실시예 2A** 및 **실시예 2B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여,

라세미체 2-알릴-1-(3-하이드록시-3-메틸-2,3-다이하이드로프로[2,3-b]피리딘-5-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (150 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, (35.0% (IPA 중의 0.5% 아이소프로필아민))로 분리하여, 피크 1 (실시예 35A, 48 mg) 및 피크 2 (실시예 35B, 46 mg)를 얻었다. 실시예 35A: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.30 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.18 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.49 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.11 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.97 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.23 (br s, 2H), 3.09-3.01 (m, 4H), 2.46-2.41 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); MS (ESI) 515.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 실시예 35B: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.04 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.17 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.49 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.74-5.65 (m, 1H), 5.11 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.97 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.23 (br s, 2H), 3.09-3.01 (m, 4H), 2.47-2.39 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); MS (ESI) 515.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 절대 입체화학을 실시예 35A 및 실시예 35B에 임의로 할당하였다.

[0613] **중간체 46**

[0614] 2-브로모-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-온



[0616] 단계 1: 5,6-다이하이드로-7H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-온을 미국 특허 공개 제2012/0214762호에 따라 제조하였다.

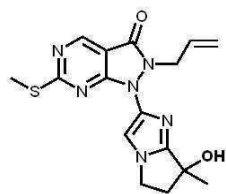
[0617] 단계 2: THF (150 mL) 중의 5,6-다이하이드로-7H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-온 (15 g, 123.0 mmol)의 0°C 용액에, 3M MeMgBr (49 mL, 147.0 mmol)을 적가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 0°C에서 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액으로 킨칭하였다. 혼합물을 10% MeOH/DCM (2  $\times$  200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 3% MeOH/DCM)로 정제하여, 황색 고체로서의 7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-온 (5.1 g, 30%)을 얻었다. MS (ESI) 139.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0618] 단계 3: DCM (140 mL) 중의 7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-온 (14 g, 0.101 mol)의 0°C 용액에,  $\text{NaHCO}_3$  (0.111 mmol) 및 NBS (37.7 g, 0.212 mol)를 10분간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 3% MeOH/DCM)로 정제하여, 황색 고체로서의 2,3-다이브로모-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-온 (7 g, 23%)을 얻었다. MS (ESI) 296.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0619] 단계 4: THF (70 mL) 중의 2,3-다이브로모-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-7-온 (7 g, 23.7 mmol)의 0°C 용액에, THF 중의 1.3 M *i*-PrMgCl (29 mL, 37.9 mmol)을 적가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL)로 킨칭하여, EtOAc (2  $\times$  300 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 3% MeOH/DCM)로 정제하여, 황백색 고체로서의 **중간체 46** (3.5 g, 68%)을 얻었다. MS (ESI) 217.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0620] **중간체 47**

[0621] 2-알릴-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

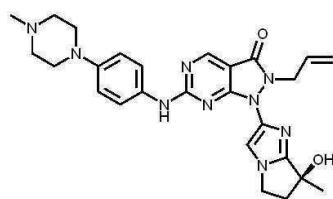


[0622]

[0623] 중간체 47을 중간체 1 및 중간체 46을 사용하여, 중간체 3에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 359.1  $[M+H]^+$ .

[0624] 실시예 36A

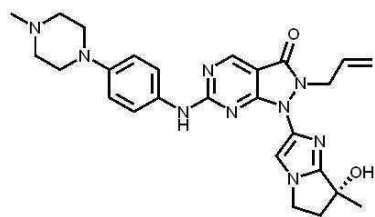
[0625] (S)-2-알릴-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0626]

[0627] 실시예 36B

[0628] (R)-2-알릴-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

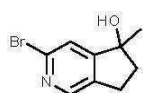


[0629]

[0630] 실시예 36A 및 36B를 중간체 47을 사용하여, 실시예 2A 및 실시예 2B에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(7-하이드록시-7-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (250 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 OJ-H, 10.0% (에탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (실시예 36A, 53 mg) 및 피크 2 (실시예 36B, 66 mg)를 얻었다. 실시예 36A: 황색 고체;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.92 (br s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.50 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.85 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.10 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.12-4.02 (m, 2H) 3.05 (s, 4H), 2.44 (s, 1H) 2.43 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 502.2  $[M+H]^+$ . 실시예 36B: 황색 고체;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.92 (br s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.50 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.85 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.10 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); MS (ESI) 502.3  $[M+H]^+$ . 절대 입체화학을 실시예 36A 및 실시예 36B에 임의로 할당하였다.

[0631] 중간체 48

[0632] 3-브로모-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[c]피리딘-5-올



[0633]

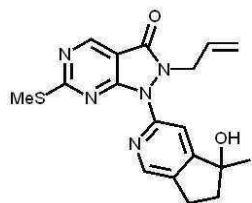
[0634] 단계 1: 3-아미노-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[c]피리딘-5-온을 문헌[Sakairi, M., Arzneimittel Forschung, 62(11), 537-544; 2012]에 따라 제조하였다.

[0635] 단계 2: 다이브로모에탄 (2 mL) 중의 3-아미노-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[c]피리딘-5-온 (200 mg, 1.34 mmol)의 0℃ 용액에, CuBr<sub>2</sub> (0.149 g, 0.668 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 그 다음에 아질산아이소아밀 (0.179 g, 1.49 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시켜, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 염기성화시켜, DCM (2 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 갈색 고체로서의 3-브로모-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[c]피리딘-5-온 (60 mg, 21%)을 얻었다. MS (ESI) 212.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0636] 단계 3: Et<sub>2</sub>O (2 mL) 중의 3-브로모-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[c]피리딘-5-온 (50 mg, 0.23 mmol)의 0℃ 용액에, Et<sub>2</sub>O 중의 3.0 M MeMgBr (0.4 mL, 1.15 mmol)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 빙수 (15 mL)에 부어, EtOAc (2 × 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시켜 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 갈색 고체로서의 **중간체 48** (15 mg, 28%)을 얻었다. MS (ESI) 228.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0637] **중간체 49**

[0638] 2-알릴-1-(5-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[c]피리딘-3-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

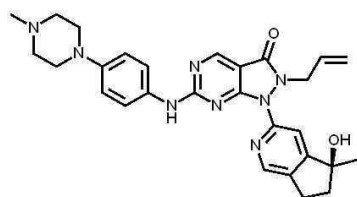


[0639]

[0640] **중간체 49**를 **중간체 1** 및 **중간체 48**을 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 370.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0641] **실시예 37A**

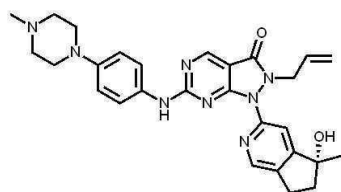
[0642] (S)-2-알릴-1-(5-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[c]피리딘-3-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0643]

[0644] **실시예 37B**

[0645] (R)-2-알릴-1-(5-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[c]피리딘-3-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



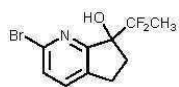
[0646]

[0647] **실시예 37A** 및 **37B**를 **중간체 49**를 사용하여, **실시예 9A** 및 **실시예 9B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여,

라세미체 2-알릴-1-(5-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[c]피리딘-3-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (25 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H 20.0% (메탄올 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (실시예 37A, 10 mg) 및 피크 2 (실시예 37B, 10 mg)를 얻었다. 실시예 37A: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.14 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.93 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.70-5.61 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.02 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.65-4.45 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 4H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 513.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 실시예 37B: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.14 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.93 (d,  $J=12.4$  Hz, 2H), 5.70-5.61 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.02 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.65-4.45 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 4H), 3.04-2.81 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 513.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 절대 입체화학을 실시예 37A 및 실시예 37B에 임의로 할당하였다.

[0648] 중간체 50

[0649] 2-브로모-7-(1,1-다이플루오로에틸)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올



[0650]

[0651] 단계 1: 0°C에서 THF (50 mL) 중의 2-브로모-5,6-다이하이드로-7H-사이클로펜타[b]피리딘-7-온 (5 g, 23.58 mmol)의 교반 용액에, THF 중의  $i\text{PrMgCl}$  0.5 M (70.7 mL, 35.37 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 반응물을 0°C로 냉각시키고, 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액 (100 mL)으로 킨칭하여, EtOAc (2  $\times$  200 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (200 mL)로 세정하고, 건조시켜 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 증발 건조시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 15% EtOAc/헥산)로 정제하여, 황색 액체로서의 2-브로모-7-(프로프-1-엔-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올 (1.7 g, 28%)을 얻었다. MS (ESI) 254.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0652] 단계 2: 0°C에서 THF (25 mL) 중의 2-브로모-7-(프로프-1-엔-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올 (2.5 g, 9.82 mmol)의 교반 용액에, 60% NaH (590 mg, 14.76 mmol)를 첨가하였다. 0°C에서 혼합물을 30분간 교반하고, 무수 아세트산 (1.39 mL, 14.76 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 빙수로 킨칭하여, EtOAc (2  $\times$  100 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세정하고, 건조시켜 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 증발 건조시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (중성 알루미나, 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황색 액체로서의 2-브로모-7-(프로프-1-엔-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트 (1.7 g, 58%)를 얻었다. MS (ESI) 296.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

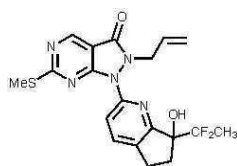
[0653] 단계 3: 오존 가스를 -78°C에서 30분간 MeOH (40 mL) 중의 2-브로모-7-(프로프-1-엔-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트 (3.4 g, 11.5 mmol)의 교반 용액을 통해 퍼징하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응물을 -78°C에서 황화메틸 1 mL로 킨칭하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜, 물 (100 mL) 및 EtOAc (200 mL)로 희석시켰다. 유기층을 분리하여, 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 감압 하에 증발시켜, 백색 고체로서의 7-아세틸-2-브로모-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트 (2.1 g, 61%)를 얻었다. MS (ESI)  $m/z$  298.1  $[\text{M}+\text{H}]$ .

[0654] 단계 4: 밀봉관에서, 7-아세틸-2-브로모-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트 (800 mg, 2.69 mmol)에 DAST (8.9 mL, 67.34 mmol)를 첨가하여, 반응물을 실온에서 2일간 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 으개진 얼음에 적가하여, EtOAc (2  $\times$  100 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하여, 물 (2  $\times$  50 mL)로 세정하고, 건조시켜 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/헥산)로 정제하여, 갈색 오일로서의 2-브로모-7-(1,1-다이플루오로에틸)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트 (85 mg, 10%)를 얻었다. MS (ESI) 320.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0655] 단계 5: 0℃에서 MeOH (5 mL) 중의 얻어진 2-브로모-7-(1,1-다이플루오로에틸)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트 (300 mg, 0.937 mmol)의 교반 용액에, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (259 mg, 1.88 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하여, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC에 의한 완료 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 물 (20 mL)을 첨가하여, 혼합물을 EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2 × 50 mL)로 세정하여, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 감압 하에 증발시켜, 갈색 액체로서의 2-브로모-7-(1,1-다이플루오로에틸)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올 (230 mg, 0.83 mmol, 88%)을 얻었다. MS (ESI) 278.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0656] **중간체 51**

[0657] 2-알릴-1-(7-(1,1-다이플루오로에틸)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-(메틸티오)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

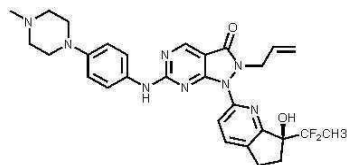


[0658]

[0659] **중간체 51을 중간체 1 및 중간체 50을 사용하여, 중간체 3에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다.** MS (ESI) 420.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0660] **실시예 38A**

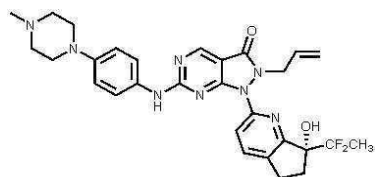
[0661] (S)-2-알릴-1-(7-(1,1-다이플루오로에틸)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0662]

[0663] **실시예 38B**

[0664] (R)-2-알릴-1-(7-(1,1-다이플루오로에틸)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



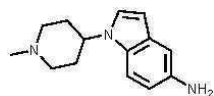
[0665]

[0666] **실시예 38A 및 38B를 중간체 51을 사용하여, 실시예 9A 및 9B에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(7-(1,1-다이플루오로에틸)-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (105 mg)을 얻었다.** 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, (30.0% (MeOH 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 38A**, 10 mg) 및 피크 2 (**실시예 38B**, 20 mg)를 얻었다. **실시예 38A:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.03 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.6-5.62 (m, 1H), 4.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.86-4.77 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.09 (s, 5H), 3.01-2.99 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.92 (t, J=19.6 Hz, 3H); MS (ESI) 563.5 [M+H]<sup>+</sup>. **실시예 38B:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.03 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.66-5.64 (m, 1H), 5.00-4.97 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.85-4.81 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.09-

2.86 (m, 5H), 2.89-2.88 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H) 1.92 (t,  $J=19.6$  Hz, 3H); MS (ESI) 563.5  $[M+H]^+$ . 절대 입체화학을 **실시예 38A** 및 **실시예 38B**에 임의로 할당하였다.

[0667] **중간체 52**

[0668] 1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-5-아민

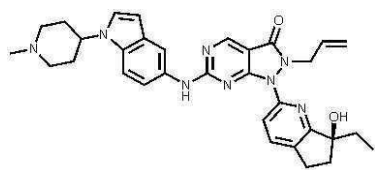


[0669]

**중간체 52**를 EP 2141163호에 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 230.6  $[M+H]^+$ .

[0671] **실시예 39A**

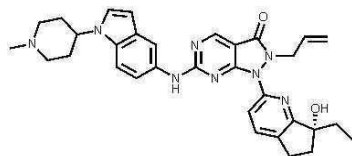
[0672] (S)-2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0673]

**실시예 39B**

[0675] (R)-2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온

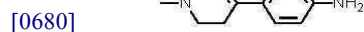


[0676]

[0677] **실시예 39A** 및 **39B**를 **중간체 17** 및 **중간체 52**를 사용하여, **실시예 9A** 및 **9B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-2-일)-6-((1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (240 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, (30.0% (MeOH 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 39A**, 69 mg) 및 피크 2 (**실시예 39B**, 67 mg)를 얻었다. **실시예 39A**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.21 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.90 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 6.43 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J=16.4$  Hz, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.24-2.12 (m, 3H), 2.03-1.86 (m, 6H), 1.73-1.68 (m, 1H), 0.87 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H); MS (ESI) 565.5  $[M+H]^+$ . **실시예 39B**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.21 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.90 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 6.43 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J=17.6$  Hz, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.24-2.12 (m, 6H), 2.03-1.86 (m, 6H), 1.73-1.68 (m, 1H), 0.87 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H); MS (ESI) 565.4  $[M+H]^+$ . 절대 입체화학을 **실시예 39A** 및 **실시예 39B**에 임의로 할당하였다.

[0678] **중간체 53**

[0679] 3-메틸-4-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)아닐린



[0681] **중간체 53**을 WO 공개 제2014/134308호에 기재된 유사한 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 203.4 [M+H]<sup>+</sup>.

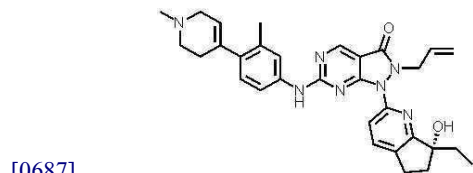
[0682] **실시예 40A**

[0683] (S)-2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헨타[b]피리딘-2-일)-6-((3-메틸-4-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0685] **실시예 40B**

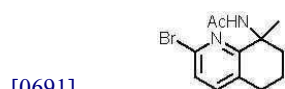
[0686] (R)-2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헨타[b]피리딘-2-일)-6-((3-메틸-4-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0688] **실시예 40A** 및 **40B**를 **중간체 17** 및 **중간체 53**을 사용하여, **실시예 9A** 및 **9B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 2-알릴-1-(7-에틸-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헨타[b]피리딘-2-일)-6-((3-메틸-4-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온 (217 mg)을 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄팩 AD-H, (30.0% (MeOH 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 40A**, 35 mg) 및 피크 2 (**실시예 40B**, 33 mg)를 얻었다. **실시예 40A**: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.20 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (brs, 1H), 7.45 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.51-5.50 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, J= 10 Hz, 1H), 4.85 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.74-4.59 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 3H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 9H), 2.01-1.69 (m, 3H), 0.86 (t, J=7.6 Hz, 3H); MS (ESI) 538.2 [M+H]<sup>+</sup>. **실시예 40B**: 황색 고체; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.20 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (brs, 1H), 7.45 (dd, J= 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.51-5.50 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, J=10 Hz, 1H), 4.85 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.74-4.59 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 3H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 9H), 2.01-1.69 (m, 3H), 0.86 (t, J=7.6 Hz, 3H); MS (ESI) 538.2 [M+H]<sup>+</sup>. 절대 입체화학을 **실시예 40A** 및 **실시예 40B**에 임의로 할당하였다.

[0689] **중간체 54**

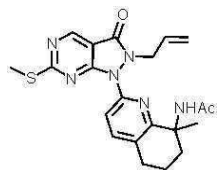
[0690] N-(2-브로모-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아세트아미드



[0692] 실온에서 아세트니트릴 (6 mL) 중의 **중간체 31** (250 mg, 1.037 mmol)의 교반 용액에, 클로로설폰산 (0.2 mL)을 첨가하여, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜, 물 (10 mL)에 희석시키고, EtOAc (2 × 10 mL)로 추출하여, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 상기 반응을 3 × 250 mg 스케일로

반복하였다. 합한 잔류물을 플래시 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 40% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황백색 고체로 서의 **중간체 54** (480 mg, 41%)를 얻었다. MS (ESI) 283.1  $[\text{M}+1]^+$ .

[0693] **중간체 55**

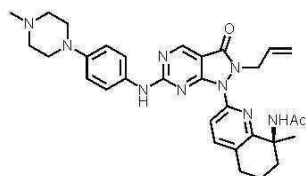


[0694]

[0695] **중간체 55**를 **중간체 1** 및 **중간체 54**를 사용하여, **중간체 3**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS (ESI) 425.1  $[\text{M}+H]^+$ .

[0696] **실시예 41A**

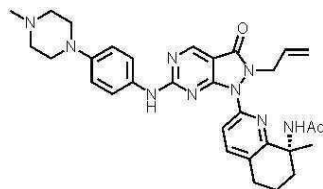
[0697] (S)-N-(2-(2-알릴-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아세트아미드



[0698]

[0699] **실시예 41B**

[0700] (R)-N-(2-(2-알릴-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아세트아미드

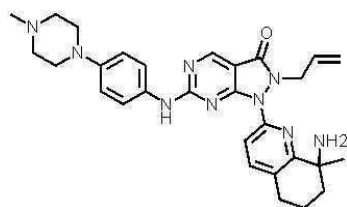


[0701]

[0702] **실시예 41A** 및 **41B**를 **중간체 17** 및 **중간체 55**를 사용하여, **실시예 9A** 및 **9B**에 대하여 기재된 절차에 따라 제조하여, 라세미체 N-(2-(2-알릴-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아세트아미드 (220 mg)를 얻었다. 거울상 이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피 (키랄pak IC, (40.0% (MeOH 중의 0.5% DEA))로 분리하여, 피크 1 (**실시예 41A**, 70 mg) 및 피크 2 (**실시예 41B**, 50 mg)를 얻었다. **실시예 41A**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.12 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J=8.0$  Hz, 3H), 6.96 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.97 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 4.87 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.93-2.76 (m, 6H), 2.68-2.58 (m, 4H), 1.86-1.68 (m, 6H), 1.40 (s, 3H); MS (ESI) 568.2  $[\text{M}+H]^+$ . **실시예 41B**: 황색 고체;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.12 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J=8.0$  Hz, 3H), 6.92 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.97 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.87 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.10 (s, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.40 (s, 3H); MS (ESI) 568.2  $[\text{M}+H]^+$ . 절대 입체화학을 **실시예 41A** 및 **실시예 41B**에 임의로 할당하였다.

[0703] **실시예 42**

[0704] 2-알릴-1-(8-아미노-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일)-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-1,2-다이하이드로-3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-온



[0705]

[0706]

압력관 내의 *N*-(2-(2-알릴-6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-피라졸로 [3,4-*d*]피리미딘-1-일)-8-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일)아세트아미드 (500 mg, 0.881 mmol)의 교반 용액에, 1,4-다이옥산 (10 mL) 및 6M HCl (10 mL)을 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, pH를 1 M NaOH로 8로 조절하였다. 혼합물을 10% MeOH/DCM (3 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조잔류물을 HPLC 크로마토 그래피 (C18, 물/CH<sub>3</sub>CN)로 정제하여, 담황색 고체로서의 **실시예 42** (90 mg, 19%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.15 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 6.92 (d, *J*=9.3 Hz, 2H), 5.76-5.60 (m, 1H), 5.00 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 4.74-4.60 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 6H), 1.35 (s, 3H); MS (ESI) 526.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0707]

#### 절차 A

[0708]

#### Wee1 결합 분석

[0709]

Wee1 키나제를 형광 공명 에너지 이동(FRET) 분석을 이용하여 측정하였다. 384-웰 플레이트에서, Wee1 키나제 (2 nM 최종 농도)를 16 μl 키나제 완충액(50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA)의 최종 부피 중에서 알렉사플루오르(AlexaFluor) 표지 트래이서 178(50 nM 최종 농도, K<sub>d</sub> = 24 nM), Eu-항-GST 항체 (2 nM 최종 농도), 이어서 억제제(0.003 내지 10 마이크로몰)와 혼합하였다. 플레이트를 30초간 진탕시키고, RT에서 60분간 인큐베이션하여, 형광 플레이트 리더에 기록하였다. 결과를 표 1에 나타낸다.

[0710]

#### 절차 B

[0711]

#### H23 세포 증식 분석

[0712]

H23[ATCC (CRL-5800™)] 세포를 증식시켜, 10% FBS 및 1% 페니실린-스트렙토마이신과 함께 RPMI-640 배지에서 유지시켰다. 세포를 DMSO로 희석된 화합물 및 9 포인트의 5배 연속 희석물로 처리하였다. 플레이트를 37℃, 5% CO<sub>2</sub>에 두어 4일간 인큐베이션하였다. 100 μL의 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) 시약 (프로메가(Promega))을 분석 플레이트에 첨가하여 이를 전개시키기 전에, 플레이트를 2분간 잠시 진탕시켜 10분간 실온에서 인큐베이션 하였다. 플레이트를 셀타이터-글로 프로토콜에 따라, M5e 플레이트 리더로 리딩하였다. 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어를 사용하여 IC<sub>50</sub> 값을 얻었다. 결과를 표 1에 나타낸다.

[0713] [표 1]

Wee1 효소 및 세포 데이터

| 실시예 번호  | Wee1 효소 (nM) | H23 (nM) |
|---------|--------------|----------|
| AZD1775 | A            | B        |
| 1A      | A            | C        |
| 1B      | A            |          |
| 2A      | A            | C        |
| 2B      | A            | B        |
| 3A      | A            | C        |
| 3B      | A            | B        |
| 4A      | A            | C        |
| 4B      | A            | C        |
| 5A      | --           | C        |
| 5B      | --           | B        |
| 6A      | --           | C        |
| 6B      | --           | B        |
| 7       | A            | C        |
| 8       | A            | B        |
| 9A      | A            | B        |
| 9B      | A            | B        |
| 10A     | A            | B        |
| 10B     | A            | B        |
| 11A     | A            | C        |
| 11B     | A            | B        |
| 12A     | A            | B        |
| 12B     | A            | A        |
| 13A     | --           | B        |
| 13B     | --           | A        |
| 14      | --           | B        |
| 15A     | A            | C        |
| 15B     | A            | B        |
| 16A     | --           | B        |
| 16B     | A            | B        |
| 17A     | --           | B        |
| 17B     | --           | B        |
| 18A     | --           | B        |
| 18B     | --           | B        |
| 19A     | --           | C        |
| 19B     | --           | B        |
| 20A     | --           | C        |

[0714]

| 실시예 번호 | Wee1 효소 (nM) | H23 (nM) |
|--------|--------------|----------|
| 20B    | --           | B        |
| 21A    | A            | C        |
| 21B    | A            | B        |
| 22A    | B            | C        |
| 22B    | A            | B        |
| 23A    | --           | B        |
| 23B    | --           | A        |
| 24A    | --           | B        |
| 24B    | --           | B        |
| 25A    | A            | B        |
| 25B    | A            | B        |
| 26A    | A            | C        |
| 26B    | A            | A        |
| 27A    | A            | B        |
| 27B    | A            | B        |
| 28A    | --           | B        |
| 28B    | --           | B        |
| 30A    | A            | B        |
| 30B    | A            | B        |
| 31A    | --           | A        |
| 31B    | --           | A        |
| 32     | B            | C        |
| 33     | B            | C        |
| 34     | A            | --       |
| 35A    | B            | C        |
| 35B    | B            | C        |
| 36A    | B            | C        |
| 36B    | C            | C        |
| 37A    | --           | C        |
| 37B    | --           | C        |
| 38A    | --           | C        |
| 38B    | --           | B        |
| 39A    | --           | B        |
| 39B    | --           | B        |
| 40A    | --           | B        |
| 40B    | --           | A        |
| 41A    | --           | C        |
| 41B    | --           | C        |

Wee1 효소 IC<sub>50</sub>의 경우: A = 단일 IC<sub>50</sub> ≤ 10 nM; B = 단일 IC<sub>50</sub> > 10 nM 내지 < 100 nM; C = 단일 IC<sub>50</sub> ≥ 100 nM.  
H23 CTG IC<sub>50</sub>의 경우: A = 단일 IC<sub>50</sub> ≤ 100 nM; B = 단일 IC<sub>50</sub> > 100 nM 내지 < 1000 nM; C = 단일 IC<sub>50</sub> ≥ 1000 nM.

[0715]

[0716]

또한, 상술한 내용이 명확함 및 이해를 위해 설명 및 예시로서 다소 상세하게 기술되어 있기는 하지만, 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않고서 수많은 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 따라서, 본 명세서에 개시된 형태는 단지 예시적인 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니라, 오히려 본 발명의 진정한 범위 및 사상 내에 속하는 모든 변형 및 대안도 포함하는 것으로 명확하게 이해되어야 한다.