



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0084992
(43) 공개일자 2015년07월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 473/34 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 473/34 (2013.01)
A61K 31/52 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7015531
(22) 출원일자(국제) 2013년11월15일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년06월11일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2013/001395
(87) 국제공개번호 WO 2014/075393
국제공개일자 2014년05월22일
- (30) 우선권주장
61/727,392 2012년11월16일 미국(US)
- (71) 출원인
머크 샤프 앤드 돔 코포레이션
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스
트 링컨 애비뉴 126
- (72) 발명자
아하브, 아브델가니 아베
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루
이 파스퇴르 33 엠에스디
울트먼, 마이클 디.
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루
이 파스퇴르 33 엠에스디
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 심미성

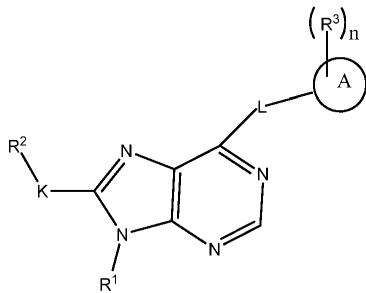
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 인간 포스포티딜이노시톨 3-키나제 델타의 퓨린 억제제

(57) 요약

본 발명은 PI3K-델타 억제제이며 그 자체로 PI3K-델타-매개 질환, 예컨대 염증, 천식, COPD 및 암의 치료에 유용한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<화학식 I>



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

(72) 발명자

덩, 용치

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 엠에스디

카타르, 솔로몬

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 엠에스디

카츠, 제이슨 디.

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 엠에스디

메소트, 조이 엘.

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 엠에스디

저우, 후아

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 엠에스디

맥고완, 메레데스

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 엠에스디

크리스토퍼, 매튜 피.

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 엠에스디

가르시아, 유디트

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 엠에스디

안토니, 네빌 존

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 엠에스디

프라데라 리나스, 프란세스크 사비에르

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 엠에스디

양, 리펑

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 엠에스디

무, 창웨이

중국 100176 베이징 타이-허 로드 6 비디에이

왕, 샤오나

중국 100176 베이징 타이-허 로드 6 비디에이

시, 평

중국 100176 베이징 타이-허 로드 6 비디에이

예, 바이준

중국 100176 베이징 타이-허 로드 6 비디에이

장, 스싱

중국 100176 베이징 타이-허 로드 6 비디에이

자오, 샤오리

중국 100176 베이징 타이-허 로드 6 비디에이

장, 퉁

중국 100176 베이징 타이-허 로드 6 비디에이

퉁, 킨 치우

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 장지양
하이-테크 파크 하레이 로드 965 넘버 10 빌딩

령, 시웬성

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 장지양
하이-테크 파크 하레이 로드 965 넘버 10 빌딩

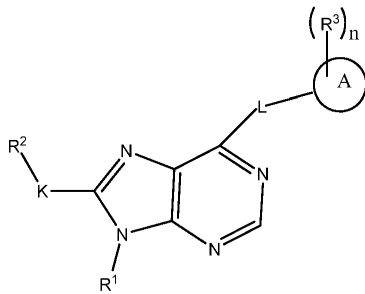
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

<화학식 I>



상기 식에서,

R^1 은 수소, C_{1-5} 알킬, C_{3-5} 시클로알킬, C_{1-5} 헤테로알킬, 및

C_{3-5} 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 R^1 은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 아미노, OR^a , $O(C=O)R^a$, $O(C=O)OR^a$ 및 $NH(C=O)R^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 기에 의해 임의로 치환되고;

R^a 는 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, 아릴, C_{3-12} 시클로알킬, C_{3-12} 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

R^2 는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, C_{3-12} 헤테로시클로알킬,

C_{1-10} 헤테로알킬, C_{2-10} 알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^2 는 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 R^3 치환기로 치환되고;

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

A는 C_{3-12} 시클로알킬, C_{0-8} 알킬, C_{3-12} 헤테로시클로알킬, C_{0-8} 알킬, 및 C_{6-12} 스피로시클릴이고;

L은 NH, 및 $N(C_{1-10}알킬)$ 로부터 선택되고;

K는 결합, NH, O, C(O), CH_2 , $N(C_{1-5})알킬$, $-C(O)N(R^b)-(CH_2)_m-$, N, S, SO_2 , 및 C_{2-10} 알킬렌으로부터 선택되고;

R^b 는 H 또는 C_{1-10} 알킬이고,

m은 0, 1, 2, 또는 3이고;

R^3 은 독립적으로

할로젠,

C_{1-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ C_{0-10} 알킬,

C_{2-10} 알케닐(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ C_{0-10} 알킬,

C_{1-10} 헤테로알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{0-10} 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{2-10} 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{3-12} 시클로알킬C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{0-10} 헤테로알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
 (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{1-10} 알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{1-10} 헤테로알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{1-10} 헤테로알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{0-10} 알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
 (C_{3-12}) 헤테로알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
 (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
 $((C_{0-10})$ 알킬)₁₋₂아미노카르보닐옥시,
 (C_{0-10}) 헤테로알킬아미노카르보닐옥시,
 C_{0-10} 알킬아미노카르보닐옥시,
 (C_{3-12}) 헤테로알킬(아미노)₀₋₁카르보닐옥시,
 (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬(아미노)₀₋₁카르보닐옥시,
 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
 (C_{1-10}) 헤테로알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{3-12} 시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{0-10} 헤테로알킬(아미노)₀₋₁카르보닐 알킬,
 (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬C₀₋₁₀알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{1-10} 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{1-10} 헤테로알킬 (옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{3-12} 시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬 (옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{0-10} 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
 C_{0-10} 헤테로알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,

(C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,

-CO₂(C₀₋₁₀ 알킬),

-(C₀₋₁₀ 알킬)CO₂H,

옥소 (=O);

C₁₋₁₀ 알킬S(O)₁₋₂,

C₁₋₁₀ 헤테로알킬 S(O)₁₋₂,

(C₃₋₁₂) 시클로알킬S(O)₁₋₂,

(C₃₋₁₂) 시클로헤테로알킬S(O)₁₋₂,

헤테로아릴S(O)₁₋₂,

아릴S(O)₁₋₂,

-SO₂N(C₀₋₆ 알킬)₀₋₂,

C₀₋₆ 알킬(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노,

C₁₋₁₀ 헤테로알킬(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노,

(C₃₋₁₂)시클로알킬(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노,

(C₃₋₁₂)시클로헤테로알킬(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노,

헤테로아릴(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노,

아릴(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노,

-SO₂CF₃,

-SO₂CF₂H,

-Si(C₀₋₆ 알킬)₃,

아미노,

(C₀₋₁₀ 알킬)₁₋₂ 아미노,

C₁₋₄아실아미노 C₀₋₁₀ 알킬,

히드록실,

(C₁₋₁₀ 알킬)OH,

C₀₋₁₀ 알킬알콕실,

시아노,

C₁₋₆알킬시아노, 및

C₁₋₆할로알킬

로부터 선택되고;

여기서 R³은 각각 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 R⁴ 치환기로 치환되고 각각의 R⁴는 독립적으로

할로젠,

C_{1-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,

C_{1-10} 헤테로알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,

아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,

아릴 C_{2-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,

C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,

헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,

(C_{3-12})헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,

C_{1-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,

C_{1-10} 헤테로알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,

아릴 C_{0-10} 알킬 (카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,

(C_{3-12})시클로알킬 C_{0-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,

헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,

(C_{3-12})헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,

((C_{0-10})알킬) $_{1-2}$ 아미노카르보닐옥시,

아릴 (C_{0-10})알킬아미노카르보닐옥시,

(C_{3-12})시클로알킬(C_{0-10})알킬아미노카르보닐옥시,

헤테로아릴(C_{0-10})알킬아미노카르보닐옥시,

(C_{3-12})헤테로시클로알킬(C_{0-10})알킬아미노카르보닐옥시,

C_{1-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬,

C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬,

아릴 C_{0-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬,

헤테로아릴 C_{0-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬,

(C_{3-12})헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬,

C_{1-10} 알킬 (옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,

C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬 (옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,

아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,

헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,

(C_{3-12})헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,

$-CO_2(C_{0-10}$ 알킬),

$-(C_{0-10} \text{ 알킬})CO_2H$,

옥소 (=O),

$C_{1-10} \text{ 알킬}S(O)_{1-2}$,

$C_{1-10} \text{ 헤테로알킬 } S(O)_{1-2}$,

$(C_{3-12})\text{시클로알킬}S(O)_{1-2}$,

$(C_{3-12})\text{시클로헤테로알킬}S(O)_{1-2}$,

헤테로아릴 $S(O)_{1-2}$,

아릴 $S(O)_{1-2}$,

$C_{0-6} \text{ 알킬(아미노)}_{0-1}S(O)_{1-2}\text{아미노}$,

$C_{1-10} \text{ 헤테로알킬(아미노)}_{0-1}S(O)_{1-2}\text{아미노}$,

$(C_{3-12})\text{시클로알킬(아미노)}_{0-1}S(O)_{1-2}\text{아미노}$,

$(C_{3-12})\text{시클로헤테로알킬(아미노)}_{0-1}S(O)_{1-2}\text{아미노}$,

헤테로아릴(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}\text{아미노}$,

아릴(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}\text{아미노}$,

$-SO_2N(C_{1-6}\text{알킬})_{1-2}$,

$-SO_2C_{1-6}\text{알킬}$,

$-SO_2CF_3$,

$-SO_2CF_2H$,

아미노,

$(C_{0-10} \text{ 알킬})_{1-2} \text{아미노}$,

$-(\text{옥시})_{0-1}(\text{카르보닐})_{0-1}N(C_{0-10} \text{ 알킬})_{1-2}$,

히드록시,

$(C_{1-10} \text{ 알킬})OH$,

$C_{1-10} \text{ 알콕시}$,

시아노, 및

$C_{1-6}\text{할로알킬}$

로부터 선택되고;

R^4 는 0, 1, 2, 또는 3개의 R^5 치환기로 치환되고 각각의 R^5 치환기는 독립적으로 히드록시, $(C_{1-6})\text{알킬}$, $(C_{1-6})\text{알콕시}$, $(C_{1-10} \text{ 알킬})OH$, 할로젠, CO_2H ,

$-(C_{0-6})\text{알킬}CN$, $-O(C=O)C_1-C_6 \text{ 알킬}$, $-(C=O)OC_1-C_6 \text{ 알킬}$, NO_2 , 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, $-N-C(O)O(C_{0-6})\text{알킬}$, $C_{1-10} \text{ 알킬술포닐}$, $C_{1-10} \text{ 헤테로알킬}$, 아릴, $(C_{3-12})\text{시클로알킬}$,

헤테로아릴, (C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬, C₁₋₁₀ 헤테로알킬술포닐, 옥소 (O=), (C₃₋₁₂)시클로알킬술포닐, (C₃₋₁₂)시클로헤테로알킬술포닐, 헤테로아릴술포닐, 아릴술포닐, 아미노술포닐, -SO₂N(C₁₋₆알킬)₁₋₂, -SO₂C₁₋₆알킬, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -C₁₋₁₀ 알킬술포닐, -O₍₀₋₁₎(C₁₋₁₀)할로알킬, 아미노(C₁₋₆알킬)₀₋₂ 및 NH₂로부터 선택되고;

R⁵는 0, 1, 또는 2개의 R⁶ 치환기로 치환되고 각각의 R⁶ 치환기는 독립적으로 히드록시, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)알콕시, (C₁₋₁₀ 알킬)OH, 할로젠, CO₂H,

-(C₀₋₆)알킬CN, -O(C=O)C₁₋₆ 알킬, -(C=O)OC₁₋₆ 알킬, NO₂, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, -N-C(O)O(C₀₋₆)알킬, C₁₋₁₀ 알킬술포닐,

C₁₋₁₀ 헤테로알킬술포닐, 옥소 (O=), (C₃₋₁₂)시클로알킬술포닐,

(C₃₋₁₂)시클로헤테로알킬술포닐, 헤테로아릴술포닐, 아릴술포닐, 아미노술포닐,

-SO₂N(C₁₋₆알킬)₁₋₂, -SO₂C₁₋₆알킬, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -O₍₀₋₁₎(C₁₋₁₀)할로알킬, 아미노(C₁₋₆알킬)₀₋₂ 및 NH₂로부터 선택된다.

청구항 2

tert-부틸-3-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;

tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;

tert-부틸 3-((9-에틸-8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;

tert-부틸 3-((9-에틸-8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;

tert-부틸 3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;

tert-부틸 3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;

tert-부틸 3-((8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;

tert-부틸 3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;

tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)아제티딘-1-카르복실레이트;

tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트;

tert-부틸 3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;

8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

N-{1-[(2,5-디메틸-1,3-옥사졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-아민;

8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

N-{1-[(2,5-디메틸-1,3-옥사졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-아민;

N-{1-[(2,2-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-아민;

N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-아민;

1-(3-((9-에틸-8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;

1-(3-((9-에틸-8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 1-(3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 1-(3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 1-(3-((8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 1-(3-((8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 1-(3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 1-(3-((9-에틸-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 1-(3-((9-시클로프로필-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 1-(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 (3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(테트라히드로-2H-피란-4-일)메타논;
 (2,5-디메틸옥사졸-4-일)(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
 (2,2-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
 시클로프로필(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
 시클로부틸(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
 시클로헥실(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
 (3,3-디플루오로시클로부틸)(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
 1-(3-((9-메틸-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 1-(3-((9-메틸-8-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 1-(3-((8-(1H-인다졸-5-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 1-(3-((8-(1H-인돌-6-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 1-(3-((9-메틸-8-(6-메틸피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 1-(3-((8-(1H-인다졸-6-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 1-(3-((8-(6-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 1-(3-((8-(1H-인돌-5-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
 tert-부틸-3-([9-에틸-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9H-퓨린-6-일]아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;
 tert-부틸-3-([9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노)-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트;
 tert-부틸-3-([9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노)피페리딘-1-카르복실레이트;
 1-tert-부틸 2-메틸-4-([9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트;
 1-(tert-부톡시카르보닐)-4-([9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노)-D-프롤린;
 1-tert-부틸 2-메틸-4-([9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트;
 tert-부틸-4-([9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트;
 tert-부틸4-([9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노)-3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트;
 tert-부틸-3-([9-에틸-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일]아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;

tert-부틸-3-([9-에틸-8-(6-메톡시피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일]아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;
 tert-부틸-3-([9-에틸-8-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-9H-퓨린-6-일]아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;
 N-[1-(시클로프로필카르보닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
 N-[1-(시클로프로필카르보닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[1-프로파노일피페리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 N-[1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐)피페리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 4-[3-([9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노)피롤리딘-1-일]-2-메틸-4-옥소부탄-2-올;
 N-{1-[1-(디메틸아미노)아세틸]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[1-(테트라히드로푸란-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(1-(스포로[2.4]헵트-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민;
 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[1-(페닐아세틸)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)((-2-(플루오로메틸)시클로프로필)메탄올);
 9-에틸-N-{1-[1-(트랜스-3-메톡시시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-((-1-[-테트라히드로푸란-3-일카르보닐]피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민;
 9-에틸-N-[1-(1-메틸-D-프롤릴)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
 9-에틸-N-[1-(2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-(1-프로파노일아제티딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민;
 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[1-프로파노일피페리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 9-에틸-N-{1-[1-(1-메틸시클로프로필)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐)아제티딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(6-메톡시피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민;
 N-[1-([2,2-디메틸시클로프로필]카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 [1-(시클로프로필카르보닐)-4-([9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노)피롤리딘-2-일]메탄올;
 메틸-1-(시클로프로필카르보닐)-4-([9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노)-D-프롤리네이트;
 N-{1-[1-(-2,2-디플루오로시클로프로필)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
 N-{1-[1-(-2,2-디메틸시클로프로필)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
 9-에틸-N-[1-([1-(메톡시메틸)시클로부틸]카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
 1-([3-([9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노)피롤리딘-1-일]카르보닐)시클로펜탄올;
 N-{1-[1-(3,3-디메틸시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-{1-[1-(2,2,3,3-테트라메틸시클로프로필)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-

6-아민;

9-에틸-N-[-1-{1-(메톡시메틸)시클로프로필}카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

1-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로펜탄카르보니트릴;

3-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로부탄올;

5-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}피롤리딘-2-온;

1-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로프로판카르보니트릴;

1-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로프로판올;

4-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}-3,3-디메틸아세트딘-2-온;

9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-[(2-메틸테트라히드로푸란-2-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

[3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일](1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올;

9-에틸-N-[-1-[(5-메틸이소사졸-3-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-[(5-메틸-1,2,3-티아디아졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-(1,3-옥사졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-1-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-1-[(4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-(1,3-옥사졸-5-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-(피페리딘-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-1-{1-(1-메틸에틸)아세트딘-3-일}카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(2-아미노-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

4-{[(3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-2-온;

9-에틸-N-[-1-{1-(메틸아미노)시클로프로필}카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-(피페리딘-2-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-[(1-아미노시클로프로필)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(2-아자비시클로[3.1.0]헥스-6-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-1-{3-(메틸아미노)프로파노일}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-4-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-4-메틸-1-(-스피로[2.5]옥트-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-(4-메틸-1-(1,3-옥사졸-4-일카르보닐)피롤리딘-3-일)-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-1-(-2-메틸시클로프로필)카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-2-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-4,4-디메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

1-(시클로프로필카르보닐)-4-[-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노]피롤리딘-3-올;

4-[-3-[-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노]피롤리딘-1-일]카르보닐]시클로헥산올;

4-[-3-[-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노]피롤리딘-1-일]카르보닐]시클로헥산올;

9-에틸-N-[-1-[-테트라히드로푸란-3-일카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-1-[(3-메톡시시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

3-플루오로-5-(9-메틸-6-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]아미노)-9H-퓨린-8-일)페놀;

8-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-9-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

9-메틸-8-(5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

8-(1-에틸-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-9-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

8-(5-아미노피리딘-3-일)-9-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

8-(6-클로로피리딘-3-일)-9-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

9-메틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-4-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[5-(시클로프로필카르보닐)-5-아자스피로[2.4]헵트-7-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-3-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-4-에틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-4-플루오로피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-메틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

8-(5-클로로-6-메톡시피리딘-3-일)-N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-4-플루오로피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-메틸-8-[4-(메틸술포닐)페닐]-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-N,9-디에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-N-메틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-9H-퓨린-6-아민;

8-(6-메톡시피리딘-3-일)-9-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-9-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

2-메톡시-5-(9-메틸-6-(-1-프로파노일피롤리딘-3-일)아미노)-9H-퓨린-8-일)피리딘-3-카르보닐트릴;

2-[5-(9-메틸-6-(-1-프로파노일피롤리딘-3-일)아미노)-9H-퓨린-8-일)피리딘-3-일]프로판-2-올;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(1-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일]-9H-퓨린-6-아민;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(5-페닐피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민;

8-(5-클로로피리딘-3-일)-N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;

[5-(6-(-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일)아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-일)피리미딘-2-일]메탄올;

9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-피리딘-2-일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-피리미딘-2-일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-1-(5-메틸피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-1-피리딘-2-일피롤리딘-3-일]-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-피리딘-2-일피페리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-1-(4-에틸피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-1-(6-메톡시피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-1-[6-(메틸아미노)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-1-이소퀴놀린-1-일피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-1-(3-메틸피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

6-[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르보닐트릴;

메틸-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-피리딘-2-일-D-프롤리네이트;

9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-티에노[3,2-c]피리딘-4-일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

N-시클로프로필-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-메틸시클로펜탄카르복스아미드;

N-[-3-(아제티딘-1-일카르보닐)시클로펜틸]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

메틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}시클로펜탄카르복실레이트;

3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N,N-디메틸시클로펜탄카르복스아미드;

N-시클로프로필-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-메틸시클로펜탄카르복스아미드;

N-[-3-(아제티딘-1-일카르보닐)시클로펜틸]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-메틸시클로펜탄카르복스아미드;

N-(3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}시클로헥실)-1,3-옥사졸-4-카르복스아미드;

6-{[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-N-(시클로프로필메틸)-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;

6-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노-9-에틸-N-(2-메톡시에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;

6-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노-9-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;

N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(모르폴린-4-일카르보닐)-9H-퓨린-6-아민;

6-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노-9-에틸-N,N-디메틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;

- 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-옥세탄-3-일-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(피롤리딘-1-일카르보닐)-9H-퓨린-6-아민;
- 6-{[-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- 9-에틸-6-{[-1-피리딘-2-일피롤리딘-3-일]아미노}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-N-[(1S)-1-시클로프로필에틸]-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- N-시클로헥실-6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- N-tert-부틸-6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-(3,3,3-트리플루오로프로필)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-페닐-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-N,9-디에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-피리딘-2-일-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-피리딘-3-일-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(시클로프로필메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
- 9-에틸-8-(2-메틸프로필)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- 9-메틸-8-(2-메틸프로필)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- 9-에틸-8-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(1-메틸에틸)-9H-퓨린-6-아민;
- 3-(6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-일)프로판-1-올;
- N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-6-아민;
- N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(메톡시메틸)-9H-퓨린-6-아민;
- 8-시클로프로필-9-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- 8-시클로프로필-N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
- 9-에틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-8-(트리플루오로메틸)-9H-퓨린-6-아민;
- 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[-1-[(1-메틸-1H-피라졸-3-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(디플루오로메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
- N-[-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(디플루오로메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
- 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[-1-(1,3-옥사졸-4-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[-1-[(트랜스-3-메톡시시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[-1-(1-메틸-D-프롤릴)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[-1-(스피로[2.4]헵트-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메톡시에틸)-9H-퓨린-6-아민;
 N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-8,9-디에틸-9H-퓨린-6-아민;
 8-tert-부틸-N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
 N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[[1-(메틸술포닐)아제티딘-3-일]메틸]-9H-퓨린-6-아민;
 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[-1-피리딘-2-일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 N-[-1-(아제티딘-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(디플루오로메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[-1-[(3-메톡시아제티딘-1-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 1-(6-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-일)피롤리딘-3-올;
 8-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
 N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일]-9H-퓨린-6-아민;
 시클로프로필-3-((9-에틸-8-[메틸(2-메틸프로필)아미노]-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일]메탄올;
 N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-페녹시-9H-퓨린-6-아민;
 N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(3-플루오로-4-메톡시페녹시)-9H-퓨린-6-아민;
 N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(1-메틸에톡시)-9H-퓨린-6-아민;
 N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-9H-퓨린-6-아민;
 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9-프로필-9H-퓨린-6-아민;
 8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9-프로필-9H-퓨린-6-아민;
 9-(시클로프로필메틸)-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 9-(2,2-디플루오로에틸)-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-6-아민;
 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[-1-프로필피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 N-[5-(1-시클로프로필에틸)-5-아자스피로[2.4]헵트-7-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
 9-에틸-N-[5-(1-메틸에틸)-5-아자스피로[2.4]헵트-7-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-[-1-(에틸술포닐)피페리딘-3-일]-9-메틸-9H-퓨린-6-아민;
 N-에틸-3-[[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노]피페리딘-1-카르복사미드;
 3-[[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노]-N-(2-메톡시에틸)피롤리딘-1-카르복사미드;
 9-에틸-N-[-1-[(2-메틸아제티딘-1-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-(모르폴린-4-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-(피페리딘-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
 N-시클로프로필-3-[[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노]피롤리딘-1-카르복사미드;
 N-(시클로프로필메틸)-3-[[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노]피롤리딘-1-카르복사미드;
 3-[[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카르복사

미드;

N-[-1-(아제티딘-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-{-1-[(3-메톡시아제티딘-1-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-{-1-[(3,3-디메틸피롤리딘-1-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-1-{-3-플루오로피롤리딘-1-일}카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-N-[-1-{-3-메톡시피롤리딘-1-일}카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-시클로헥실-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복사아미드;

에틸 N-{-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일}카르보닐}-베타-알라니네이트;

에틸 N-{-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일}카르보닐}(D 및 L)-알라니네이트;

3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(1-메틸에틸)피롤리딘-1-카르복사아미드;

N-[-1,1-디옥시도테트라히드로티오펜-3-일]메틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복사아미드;

3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(푸란-2-일메틸)피롤리딘-1-카르복사아미드;

N-시클로부틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복사아미드;

N-부틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복사아미드;

메틸 N-{-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일}카르보닐}-2-메틸알라니네이트;

3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)피롤리딘-1-카르복사아미드;

N-[-1-(아제티딘-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

9-에틸-6-(-1-[(3-메톡시아제티딘-1-일)카르보닐]피롤리딘-3-일)아미노)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복사아미드;

2,2,2-트리플루오로에틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;

메틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;

2-플루오로에틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;

2,2-디메틸프로필-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;

1-메틸에틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;

1,1-디옥시도테트라히드로티오펜-3-일-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;

2-메톡시에틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;

시클로헥실-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;

1-메틸프로필-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;

벤질-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;

3-(디메틸아미노)프로필-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;

4-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-프로필피롤리딘-2-온;

4-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)피롤리딘-

2-온;

4-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-(2-메틸프로필)피롤리딘-2-온;

4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-프로필피롤리딘-2-온;

5-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-프로필피페리딘-2-온;

5-1-(시클로프로필메틸)-5-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피페리딘-2-온;

1-(시클로프로필메틸)-6-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}아제판-2-온;

1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-D-프롤린;

1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N,N-디메틸-D-프롤린아미드;

1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-메틸-D-프롤린아미드;

1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(1-메틸에틸)-D-프롤린아미드;

1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-D-프롤린아미드;

1-(시클로프로필카르보닐)-N-[1,2-디메틸프로필]-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-D-프롤린아미드;

1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(2-히드록시에틸)-D-프롤린아미드;

1-(시클로프로필카르보닐)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-D-프롤린아미드;

1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-메틸-L-프롤린아미드;

1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-L-프롤린아미드;

4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-피리딘-2-일-D-프롤린아미드;

4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(2-히드록시에틸)-1-피리딘-2-일-D-프롤린아미드;

N-시클로프로필-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-메틸-D-프롤린아미드;

N-[1-(시클로프로필카르보닐)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(페닐에티닐)-9H-퓨린-6-아민;

N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(피리미딘-5-일에티닐)-9H-퓨린-6-아민;

N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)-9H-퓨린-6-아민; 및

3-(6-{[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-일)프로프-2-인-1-올

로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 3

제1항에 있어서, K가 결합, -C(O)-NH-, -C(O)-, -C(O)-N(CH₃)-, -C(O)-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-, -O-, -C≡C-, 및 -C(O)-NH-CH₂-인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, K가 결합인 화합물.

청구항 5

제3항에 있어서, L이 -NH- 및 -N(C₁₋₆)알킬로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 6

제3항에 있어서, L이 CH₂인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, A가 C₃₋₁₂ 시클로알킬 및 C₃₋₁₂헤테로시클로알킬로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, A가 C₆₋₁₂스피로시클릴인 화합물.

청구항 9

제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 하나 이상의 다른 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 11

PI3K-델타-매개 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는, PI3K-델타-매개 질환의 치료 방법.

청구항 12

PI3K-델타의 선택적 억제에 의해 개선될 수 있는, 관절염, 천식 및 폐쇄성 기도 질환, 자가면역 질환 또는 장애, 및 암으로부터 선택된 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 PI3K-델타의 선택적 억제에 의해 개선될 수 있는 상기 상태를 치료하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 상태가 관절염인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 상태가 류마티스 관절염, 소아 관절염 및 건선성 관절염으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 상태가 천식 또는 폐쇄성 기도 질환인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 상태가 만성 천식, 후기 천식, 기도 과민반응, 기관지염, 기관지 천식, 알레르기성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 재발성 기도 폐쇄, 및 만성 폐쇄 폐 질환 (COPD), 및 기종으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 17

치료 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 천식의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 천식을 치료하는 방법.

청구항 18

치료 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 관절염의 치료를

필요로 하는 포유동물에서 관절염을 치료하는 방법.

청구항 19

치료 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 암을 치료하는 방법.

발명의 설명

배경 기술

[0001] 포스포티딜이노시톨 3-키나제 델타 이소형 (PI3K-델타) 활성을 억제하는 화합물, 예를 들어 PI3K-델타 활성을 선택적으로 억제하는 화합물이 제공된다. 본 발명은 시험관내 및 생체내에서 PI3K-델타 매개 과정을 억제하기 위해 PI3K-델타 억제 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0002] PI3K-델타 활성을 억제하는 방법, 및 PI3K-델타가 백혈구 기능에서 역할을 하는 질환, 예컨대 면역 장애 및 암 증을 치료하는 방법이 개시된다. 암 세포 성장 또는 증식을 억제하기 위해 PI3K-델타 억제 화합물을 사용하는 방법이 또한 제공된다. 바람직하게는, 상기 방법은 PI3K-델타를 선택적으로 억제하면서, 다른 PI3K 이소형의 활성은 유의하게 억제하지 않는 활성제를 사용한다.

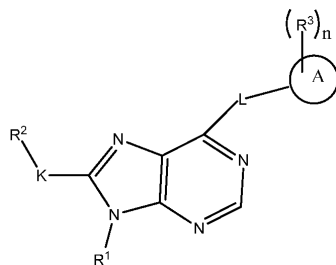
발명의 내용

[0003] 본 발명은 포스포이노시티드 3-키나제 델타 (PI3K-델타)의 억제제인 신규 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 상기 신규 화합물, 뿐만 아니라 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물을 사용하여 PI3K-델타-매개 질환 및 장애를 치료 및 예방하는 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0004] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 제공한다.

[0005] <화학식 I>



[0006]

[0007] 상기 식에서,

[0008] R^1 은 수소, C_{1-5} 알킬, C_{3-5} 시클로알킬, C_{1-5} 헤테로알킬, 및

[0009] C_{3-5} 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 R^1 은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 아미노, OR^a , $O(C=O)R^a$, $O(C=O)OR^a$ 및 $NH(C=O)R^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0010] R^a 는 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, 아릴, C_{3-12} 시클로알킬, C_{3-12} 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0011] R^2 는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, C_{3-12} 헤테로시클로알킬,

[0012] C_{1-10} 헤테로알킬, C_{2-10} 알킬닐, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^2 는 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 R^3 치환기로 치환되고;

- [0013] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [0014] A는 C₃₋₁₂ 시클로알킬C₀₋₈ 알킬, C₃₋₁₂헤테로시클로알킬C₀₋₈ 알킬, 및 C₆₋₁₂스피로시클릴이고;
- [0015] L은 NH, 및 N(C₁₋₁₀알킬)로부터 선택되고;
- [0016] K는 결합, NH, O, C(O), CH₂, N(C₁₋₅)알킬, -C(O)N(R^b)-(CH₂)_m-, N, S, SO₂, 및 C₂₋₁₀ 알킬닐렌으로부터 선택되고;
- [0017] R^b는 H 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고,
- [0018] m은 0, 1, 2, 또는 3이고;
- [0019] R³은 독립적으로
- [0020] 할로젠,
- [0021] C₁₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0022] C₂₋₁₀ 알케닐(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0023] C₁₋₁₀ 헤테로알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0024] 아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0025] 아릴 C₂₋₁₀ 알킬닐(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0026] C₃₋₁₂ 시클로알킬C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0027] 헤테로아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0028] (C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0029] C₁₋₁₀ 알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
- [0030] C₁₋₁₀ 헤테로알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
- [0031] C₁₋₁₀ 헤테로알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
- [0032] 아릴 C₀₋₁₀ 알킬 (카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
- [0033] (C₃₋₁₂)시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
- [0034] 헤테로아릴C₀₋₁₀ 알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
- [0035] (C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
- [0036] ((C₀₋₁₀)알킬)₁₋₂아미노카르보닐옥시,
- [0037] (C₀₋₁₀)헤테로알킬아미노카르보닐옥시,
- [0038] 아릴(C₀₋₁₀)알킬아미노카르보닐옥시,
- [0039] (C₃₋₁₂)시클로알킬(C₀₋₁₀)알킬아미노카르보닐옥시,
- [0040] 헤테로아릴(C₀₋₁₀)알킬아미노카르보닐옥시,
- [0041] (C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬(C₀₋₁₀)알킬아미노카르보닐옥시,
- [0042] C₀₋₁₀ 알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

- [0043] (C_{1-10}) 헤테로알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0044] C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0045] 아릴 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0046] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0047] (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0048] C_{1-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0049] C_{1-10} 헤테로알킬 (옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0050] C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬 (옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0051] 아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0052] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0053] (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0054] $-CO_2(C_{0-10}$ 알킬),
- [0055] $-(C_{0-10}$ 알킬) CO_2H ,
- [0056] 옥소 (=O);
- [0057] C_{1-10} 알킬 $S(O)_{1-2}$,
- [0058] C_{1-10} 헤테로알킬 $S(O)_{1-2}$,
- [0059] (C_{3-12}) 시클로알킬 $S(O)_{1-2}$,
- [0060] (C_{3-12}) 시클로헤테로알킬 $S(O)_{1-2}$,
- [0061] 헤테로아릴 $S(O)_{1-2}$,
- [0062] 아릴 $S(O)_{1-2}$,
- [0063] $-SO_2N(C_{0-6}$ 알킬) $_{0-2}$,
- [0064] C_{0-6} 알킬(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}$ 아미노,
- [0065] C_{1-10} 헤테로알킬(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}$ 아미노,
- [0066] (C_{3-12}) 시클로알킬(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}$ 아미노,
- [0067] (C_{3-12}) 시클로헤테로알킬(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}$ 아미노,
- [0068] 헤테로아릴(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}$ 아미노,
- [0069] 아릴(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}$ 아미노,
- [0070] $-SO_2CF_3$,
- [0071] $-SO_2CF_2H$,
- [0072] $-Si(C_{0-6}$ 알킬) $_3$,

- [0073] 아미노,
- [0074] $(C_{0-10} \text{ 알킬})_{1-2}$ 아미노,
- [0075] C_{1-4} 아실아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0076] 히드록실,
- [0077] $(C_{1-10} \text{ 알킬})OH$,
- [0078] C_{0-10} 알킬알콕실,
- [0079] 시아노,
- [0080] C_{1-6} 알킬시아노, 및
- [0081] C_{1-6} 할로알킬
- [0082]로부터 선택되고;
- [0083] 여기서 R^3 은 각각 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 R^4 치환기로 치환되고 각각의 R^4 는 독립적으로
- [0084] 할로젠,
- [0085] C_{1-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0086] C_{1-10} 헤테로알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0087] 아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0088] 아릴 C_{2-10} 알킬닐(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0089] C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0090] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0091] (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0092] C_{1-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,
- [0093] C_{1-10} 헤테로알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,
- [0094] 아릴 C_{0-10} 알킬 (카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,
- [0095] (C_{3-12}) 시클로알킬 C_{0-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,
- [0096] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,
- [0097] (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,
- [0098] $((C_{0-10})\text{알킬})_{1-2}$ 아미노카르보닐옥시,
- [0099] 아릴 (C_{0-10}) 알킬아미노카르보닐옥시,
- [0100] (C_{3-12}) 시클로알킬 (C_{0-10}) 알킬아미노카르보닐옥시,
- [0101] 헤테로아릴 (C_{0-10}) 알킬아미노카르보닐옥시,
- [0102] (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 (C_{0-10}) 알킬아미노카르보닐옥시,
- [0103] C_{1-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬,

- [0104] C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬,
- [0105] 아릴 C_{0-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬,
- [0106] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬,
- [0107] (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬,
- [0108] C_{1-10} 알킬 (옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0109] C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬 (옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0110] 아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0111] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0112] (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0113] $-CO_2(C_{0-10}$ 알킬),
- [0114] $-(C_{0-10}$ 알킬) CO_2H ,
- [0115] 옥소 (=O),
- [0116] C_{1-10} 알킬 $S(O)_{1-2}$,
- [0117] C_{1-10} 헤테로알킬 $S(O)_{1-2}$,
- [0118] (C_{3-12}) 시클로알킬 $S(O)_{1-2}$,
- [0119] (C_{3-12}) 시클로헤테로알킬 $S(O)_{1-2}$,
- [0120] 헤테로아릴 $S(O)_{1-2}$,
- [0121] 아릴 $S(O)_{1-2}$,
- [0122] C_{0-6} 알킬(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}$ 아미노,
- [0123] C_{1-10} 헤테로알킬(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}$ 아미노,
- [0124] (C_{3-12}) 시클로알킬(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}$ 아미노,
- [0125] (C_{3-12}) 시클로헤테로알킬(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}$ 아미노,
- [0126] 헤테로아릴(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}$ 아미노,
- [0127] 아릴(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}$ 아미노,
- [0128] $-SO_2N(C_{1-6}$ 알킬) $_{1-2}$,
- [0129] $-SO_2C_{1-6}$ 알킬,
- [0130] $-SO_2CF_3$,
- [0131] $-SO_2CF_2H$,
- [0132] 아미노,
- [0133] $(C_{0-10}$ 알킬) $_{1-2}$ 아미노,

- [0134] $-(\text{옥시})_{0-1}(\text{카르보닐})_{0-1}\text{N}(\text{C}_{0-10}\text{알킬})_{1-2}$,
- [0135] 히드록시,
- [0136] $(\text{C}_{1-10}\text{알킬})\text{OH}$,
- [0137] C_{1-10} 알콕시,
- [0138] 시아노, 및
- [0139] C_{1-6} 할로알킬
- [0140]로부터 선택되고;
- [0141] R^4 는 0, 1, 2, 또는 3개의 R^5 치환기로 치환되고 각각의 R^5 치환기는 독립적으로 히드록시, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 알콕시, $(\text{C}_{1-10}\text{알킬})\text{OH}$, 할로젠, CO_2H ,
- [0142] $-(\text{C}_{0-6})$ 알킬CN, $-O(\text{C}=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, $-(\text{C}=\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_6$ 알킬, NO_2 , 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, $-\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{0-6})$ 알킬, C_{1-10} 알킬술포닐, C_{1-10} 헤테로알킬, 아릴, (C_{3-12}) 시클로알킬, 헤테로아릴, (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬, C_{1-10} 헤테로알킬술포닐, 옥소 ($\text{O}=\text{}$), (C_{3-12}) 시클로알킬술포닐, (C_{3-12}) 시클로헤테로알킬술포닐, 헤테로아릴술포닐, 아릴술포닐, 아미노술포닐, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_{1-2}$, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{C}_{1-10}$ 알킬설파닐, $-\text{O}_{(0-1)}(\text{C}_{1-10})$ 할로알킬, 아미노 $(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_{0-2}$ 및 NH_2 로부터 선택되고;
- [0143] R^5 는 0, 1, 또는 2개의 R^6 치환기로 치환되고 각각의 R^6 치환기는 독립적으로 히드록시, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 알콕시, $(\text{C}_{1-10}\text{알킬})\text{OH}$, 할로젠, CO_2H ,
- [0144] $-(\text{C}_{0-6})$ 알킬CN, $-O(\text{C}=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, $-(\text{C}=\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_6$ 알킬, NO_2 , 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, $-\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{0-6})$ 알킬, C_{1-10} 알킬술포닐,
- [0145] C_{1-10} 헤테로알킬술포닐, 옥소 ($\text{O}=\text{}$), (C_{3-12}) 시클로알킬술포닐,
- [0146] (C_{3-12}) 시클로헤테로알킬술포닐, 헤테로아릴술포닐, 아릴술포닐, 아미노술포닐,
- [0147] $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_{1-2}$, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{O}_{(0-1)}(\text{C}_{1-10})$ 할로알킬, 아미노 $(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_{0-2}$ 및 NH_2 로부터 선택된다.
- [0148] 본 발명의 대표적인 화합물은 하기 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 그의 입체이성질체를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다:
- [0149] tert-부틸-3-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0150] tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0151] tert-부틸 3-((9-에틸-8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0152] tert-부틸 3-((9-에틸-8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0153] tert-부틸 3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0154] tert-부틸 3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0155] tert-부틸 3-((8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0156] tert-부틸 3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0157] tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)아제티딘-1-카르복실레이트;
- [0158] tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트;

- [0159] tert-부틸 3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0160] 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0161] N-{1-[(2,5-디메틸-1,3-옥사졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0162] 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0163] 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0164] N-{1-[(2,5-디메틸-1,3-옥사졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0165] N-{1-[(2,2-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0166] N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0167] 1-(3-((9-에틸-8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0168] 1-(3-((9-에틸-8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0169] 1-(3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0170] 1-(3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0171] 1-(3-((8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0172] 1-(3-((8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0173] 1-(3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0174] 1-(3-((9-에틸-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0175] 1-(3-((9-시클로프로필-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0176] 1-(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0177] (3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(테트라히드로-2H-피란-4-일)메타논;
- [0178] (2,5-디메틸옥사졸-4-일)(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
- [0179] (2,2-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
- [0180] 시클로프로필(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
- [0181] 시클로부틸(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
- [0182] 시클로펜틸(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
- [0183] (3,3-디플루오로시클로부틸)(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논;
- [0184] 1-(3-((9-메틸-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0185] 1-(3-((9-메틸-8-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0186] 1-(3-((8-(1H-인다졸-5-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0187] 1-(3-((8-(1H-인돌-6-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0188] 1-(3-((9-메틸-8-(6-메틸피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0189] 1-(3-((8-(1H-인다졸-6-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0190] 1-(3-((8-(6-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-

온;

- [0191] 1-(3-((8-(1H-인돌-5-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0192] tert-부틸-3-{[9-에틸-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0193] tert-부틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0194] tert-부틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트;
- [0195] 1-tert-부틸 2-메틸-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1,2-디카르복실레이트;
- [0196] 1-(tert-부톡시카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-D-프롤린;
- [0197] 1-tert-부틸 2-메틸-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1,2-디카르복실레이트;
- [0198] tert-부틸-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0199] tert-부틸4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0200] tert-부틸-3-({9-에틸-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-일]아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0201] tert-부틸-3-{[9-에틸-8-(6-메톡시피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0202] tert-부틸-3-({9-에틸-8-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-9H-퓨린-6-일]아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0203] N-[1-(시클로프로필카르보닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0204] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0205] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-프로파노일피페리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0206] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0207] 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐)피페리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0208] 4-[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]-2-메틸-4-옥소부탄-2-올;
- [0209] N-[-1-[(디메틸아미노)아세틸]피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0210] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-(테트라히드로푸란-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0211] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(1-(스피로[2.4]헵트-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민];
- [0212] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-(페닐아세틸)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0213] 3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)((-2-(플루오로메틸)시클로프로필)메탄올);
- [0214] 9-에틸-N-[-1-[(트랜스-3-메톡시시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0215] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-[-테트라히드로푸란-3-일카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0216] 9-에틸-N-[-1-(1-메틸-D-프롤릴)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0217] 9-에틸-N-[-1-(2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0218] 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-(1-프로파노일아제티딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0219] 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[-1-프로파노일피페리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0220] 9-에틸-N-[-1-[(1-메틸시클로프로필)카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0221] 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐)아제티딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

- [0222] N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0223] N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(6-메톡시피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0224] N-[1-{(-2,2-디메틸시클로프로필)카르보닐}피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0225] [1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-2-일]메탄올;
- [0226] 메틸-1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-D-프롤리네이트;
- [0227] N-{1-[(-2,2-디플루오로시클로프로필)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0228] N-{1-[(-2,2-디메틸시클로프로필)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0229] 9-에틸-N-[1-{[1-(메톡시메틸)시클로부틸]카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0230] 1-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로펜탄올;
- [0231] N-{1-[(-3,3-디메틸시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0232] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-{1-[(-2,2,3,3-테트라메틸시클로프로필)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;
- [0233] 9-에틸-N-[1-{[1-(메톡시메틸)시클로프로필]카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0234] 1-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로펜탄카르보니트릴;
- [0235] 3-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로부탄올;
- [0236] 5-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}피롤리딘-2-온;
- [0237] 1-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로프로판카르보니트릴;
- [0238] 1-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로프로판올;
- [0239] 4-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}-3,3-디메틸아세트딘-2-온;
- [0240] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-{1-[(-2-메틸테트라히드로푸란-2-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;
- [0241] [3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일](1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올;
- [0242] 9-에틸-N-{1-[(-5-메틸이속사졸-3-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0243] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-{1-[(-5-메틸-1,2,3-티아디아졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;
- [0244] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[1-(1,3-옥사졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0245] 9-에틸-N-{1-[(-1-메틸-1H-피라졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0246] 9-에틸-N-{1-[(-4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0247] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-{1-[(-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;
- [0248] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[1-(1,3-옥사졸-5-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0249] N-[1-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0250] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[1-(피페리딘-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

- [0251] 9-에틸-N-[-1-{1-(1-메틸에틸)아제티딘-3-일}카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0252] N-[-1-(2-아미노-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0253] 4-{[(3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일}카르보닐]-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-2-온;
- [0254] 9-에틸-N-[-1-{1-(메틸아미노)시클로프로필}카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0255] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-(피페리딘-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0256] N-[-1-{1-(1-아미노시클로프로필)카르보닐}피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0257] N-[-1-(2-아자비시클로[3.1.0]헥스-6-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0258] 9-에틸-N-[-1-{3-(메틸아미노)프로파노일}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0259] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-4-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0260] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-4-메틸-1-(스피로[2.5]옥트-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0261] 9-에틸-N-[-1-{4-메틸-1-(1,3-옥사졸-4-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0262] 9-에틸-N-[-1-{2-메틸시클로프로필}카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0263] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-2-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0264] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-4,4-디메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0265] 1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-3-올;
- [0266] 4-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일}카르보닐]시클로헥산올;
- [0267] 4-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일](메틸)아미노}피롤리딘-1-일}카르보닐]시클로헥산올;
- [0268] 9-에틸-N-[-1-[-테트라히드로푸란-3-일카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0269] 9-에틸-N-[-1-{3-메톡시시클로부틸}카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0270] 3-플루오로-5-(9-메틸-6-{[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]아미노}-9H-퓨린-8-일)페놀;
- [0271] 8-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-9-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0272] 9-메틸-8-(5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0273] 8-(1-에틸-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-9-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0274] 8-(5-아미노피리딘-3-일)-9-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0275] 8-(6-클로로피리딘-3-일)-9-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0276] 9-메틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0277] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-4-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0278] N-[5-(시클로프로필카르보닐)-5-아자스피로[2.4]헵트-7-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0279] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-3-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0280] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-4-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0281] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-4-플루오로피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

- [0282] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0283] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-메틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0284] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0285] 8-(5-클로로-6-메톡시피리딘-3-일)-N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0286] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)-4-플루오로피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0287] 9-메틸-8-[4-(메틸술포닐)페닐]-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0288] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-N,9-디에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0289] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-N-메틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0290] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-9H-퓨린-6-아민;
- [0291] 8-(6-메톡시피리딘-3-일)-9-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0292] 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-9-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0293] 2-메톡시-5-(9-메틸-6-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]아미노)-9H-퓨린-8-일)피리딘-3-카르보니트릴;
- [0294] 2-[5-(9-메틸-6-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]아미노)-9H-퓨린-8-일)피리딘-3-일]프로판-2-올;
- [0295] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(1-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0296] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0297] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(5-페닐피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0298] 8-(5-클로로피리딘-3-일)-N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0299] [5-(6-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-일)피리미딘-2-일]메탄올;
- [0300] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-피리딘-2-일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0301] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-피리미딘-2-일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0302] 9-에틸-N-[-1-(5-메틸피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0303] 9-에틸-N-[-1-피리딘-2-일피롤리딘-3-일]-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0304] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-피리딘-2-일피페리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0305] 9-에틸-N-[-1-(4-에틸피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0306] 9-에틸-N-[-1-(6-메톡시피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0307] 9-에틸-N-[-1-[6-(메틸아미노)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0308] 9-에틸-N-[-1-이소퀴놀린-1-일피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0309] 9-에틸-N-[-1-(3-메틸피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0310] 6-[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴;
- [0311] 메틸-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-피리딘-2-일-D-프롤리네이트;
- [0312] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-티에노[3,2-c]피리딘-4-일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0313] N-시클로프로필-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-메틸시클로헥탄카르복스아미드;
- [0314] N-[-3-(아제티딘-1-일카르보닐)시클로헥틸]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

- [0315] 메틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}시클로펜탄카르복실레이트;
- [0316] 3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N,N-디메틸시클로펜탄카르복스아미드;
- [0317] N-시클로프로필-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-메틸시클로펜탄카르복스아미드;
- [0318] N-[3-(아제티딘-1-일카르보닐)시클로펜틸]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0319] 3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-메틸시클로펜탄카르복스아미드;
- [0320] N-(3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}시클로헥실)-1,3-옥사졸-4-카르복스아미드;
- [0321] 6-{[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-N-(시클로프로필메틸)-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0322] 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-(2-메톡시에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0323] 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0324] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(모르폴린-4-일카르보닐)-9H-퓨린-6-아민;
- [0325] 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N,N-디메틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0326] 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-옥세탄-3-일-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0327] 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0328] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(피롤리딘-1-일카르보닐)-9H-퓨린-6-아민;
- [0329] 6-{[-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0330] 9-에틸-6-{[-1-피리딘-2-일피롤리딘-3-일]아미노}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0331] 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0332] 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-N-[(1S)-1-시클로프로필에틸]-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0333] N-시클로헥실-6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0334] 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0335] N-tert-부틸-6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0336] 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-(3,3,3-트리플루오로프로필)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0337] 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-페닐-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0338] 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-N,9-디에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0339] 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-피리딘-2-일-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0340] 6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-피리딘-3-일-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0341] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(시클로프로필메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0342] 9-에틸-8-(2-메틸프로필)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0343] 9-메틸-8-(2-메틸프로필)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0344] 9-에틸-8-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0345] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(1-메틸에틸)-9H-퓨린-6-아민;

- [0346] 3-(6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-일)프로판-1-올;
- [0347] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-6-아민;
- [0348] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(메톡시메틸)-9H-퓨린-6-아민;
- [0349] 8-시클로프로필-9-메틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0350] 8-시클로프로필-N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0351] 9-에틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-8-(트리플루오로메틸)-9H-퓨린-6-아민;
- [0352] 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-{-1-[(1-메틸-1H-피라졸-3-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;
- [0353] 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0354] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(디플루오로메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0355] N-[-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(디플루오로메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0356] 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[-1-(1,3-옥사졸-4-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0357] 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-{-1-[(트랜스-3-메톡시시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;
- [0358] 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[-1-(1-메틸-D-프롤릴)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0359] 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[-1-(스피로[2.4]헵트-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0360] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메톡시에틸)-9H-퓨린-6-아민;
- [0361] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-8,9-디에틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0362] 8-tert-부틸-N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0363] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[[1-(메틸술포닐)아제티딘-3-일]메틸]-9H-퓨린-6-아민;
- [0364] 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[-1-피리딘-2-일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0365] N-[-1-(아제티딘-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(디플루오로메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0366] 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-{-1-[(3-메톡시아제티딘-1-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;
- [0367] 1-(6-{[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-일)피롤리딘-3-올;
- [0368] 8-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0369] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0370] 시클로프로필-[-3-({9-에틸-8-[메틸(2-메틸프로필)아미노]-9H-퓨린-6-일]아미노)피롤리딘-1-일]메탄올;
- [0371] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-페녹시-9H-퓨린-6-아민;
- [0372] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(3-플루오로-4-메톡시페녹시)-9H-퓨린-6-아민;
- [0373] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(1-메틸에톡시)-9H-퓨린-6-아민;
- [0374] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0375] 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9-프로필-9H-퓨린-6-아민;
- [0376] 8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9-프로필-9H-퓨린-6-아민;
- [0377] 9-(시클로프로필메틸)-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0378] 9-(2,2-디플루오로에틸)-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-[-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0379] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-

6-아민;

- [0380] 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[-1-프로필피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0381] N-[5-(1-시클로프로필에틸)-5-아자스피로[2.4]헵트-7-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0382] 9-에틸-N-[5-(1-메틸에틸)-5-아자스피로[2.4]헵트-7-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0383] 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-[-1-(에틸술폰일)피페리딘-3-일]-9-메틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0384] N-에틸-3-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}피페리딘-1-카르복사미드;
- [0385] 3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(2-메톡시에틸)피롤리딘-1-카르복사미드;
- [0386] 9-에틸-N-{-1-[(2-메틸아제티딘-1-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0387] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-(모르폴린-4-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0388] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[-1-(피페리딘-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0389] N-시클로프로필-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복사미드;
- [0390] N-(시클로프로필메틸)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복사미드;
- [0391] 3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카르복사미드;
- [0392] N-[-1-(아제티딘-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0393] 9-에틸-N-{-1-[(3-메톡시아제티딘-1-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0394] N-{-1-[(3,3-디메틸피롤리딘-1-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0395] 9-에틸-N-[-1-{[-3-플루오로피롤리딘-1-일]카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0396] 9-에틸-N-[-1-{[-3-메톡시피롤리딘-1-일]카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0397] N-시클로헥실-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복사미드;
- [0398] 에틸 N-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}-베타-알라니네이트;
- [0399] 에틸 N-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}(D 및 L)-알라니네이트;
- [0400] 3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(1-메틸에틸)피롤리딘-1-카르복사미드;
- [0401] N-[-1,1-디옥시도테트라히드로티오펜-3-일]메틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복사미드;
- [0402] 3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(푸란-2-일메틸)피롤리딘-1-카르복사미드;
- [0403] N-시클로부틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복사미드;
- [0404] N-부틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복사미드;
- [0405] 메틸 N-{[-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}-2-메틸알라니네이트;
- [0406] 3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)피롤리딘-1-카르복사미드;
- [0407] N-[-1-(아제티딘-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0408] 9-에틸-6-(-1-[(3-메톡시아제티딘-1-일)카르보닐]피롤리딘-3-일)아미노}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복사미드;
- [0409] 2,2,2-트리플루오로에틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;

- [0410] 메틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0411] 2-플루오로에틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0412] 2,2-디메틸프로필-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0413] 1-메틸에틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0414] 1,1-디옥시도테트라히드로티오펜-3-일-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0415] 2-메톡시에틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0416] 시클로헥실-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0417] 1-메틸프로필-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0418] 벤질-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0419] 3-(디메틸아미노)프로필-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0420] 4-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-프로필피롤리딘-2-온;
- [0421] 4-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)피롤리딘-2-온;
- [0422] 4-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-(2-메틸프로필)피롤리딘-2-온;
- [0423] 4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-프로필피롤리딘-2-온;
- [0424] 5-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-프로필피페리딘-2-온;
- [0425] 5-1-(시클로프로필메틸)-5-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피페리딘-2-온;
- [0426] 1-(시클로프로필메틸)-6-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}아제판-2-온;
- [0427] 1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-D-프롤린;
- [0428] 1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N,N-디메틸-D-프롤린아미드;
- [0429] 1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-메틸-D-프롤린아미드;
- [0430] 1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(1-메틸에틸)-D-프롤린아미드;
- [0431] 1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-D-프롤린아미드;
- [0432] 1-(시클로프로필카르보닐)-N-[1,2-디메틸프로필]-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-D-프롤린아미드;
- [0433] 1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(2-히드록시에틸)-D-프롤린아미드;
- [0434] 1-(시클로프로필카르보닐)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-D-프롤린아미드;
- [0435] 1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-메틸-L-프롤린아미드;
- [0436] 1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-L-프롤린아미드;
- [0437] 4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-피리딘-2-일-D-프롤린아미드;
- [0438] 4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(2-히드록시에틸)-1-피리딘-2-일-D-프롤린아미드;
- [0439] N-시클로프로필-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-메틸-D-프롤린아미드;
- [0440] N-[1-(시클로프로필카르보닐)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-

5-일)-9H-퓨린-6-아민;

[0441] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(페닐에티닐)-9H-퓨린-6-아민;

[0442] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(피리미딘-5-일에티닐)-9H-퓨린-6-아민;

[0443] N-[-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)-9H-퓨린-6-아민; 및

[0444] 3-(6-{-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일}아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-일)프로프-2-인-1-올.

[0445] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 화학식 I의 화합물을 사용하여 PI3K-델타 매개 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 포괄한다.

[0446] 본 발명의 한 측면은 인간 PI3K-델타의 생물학적 활성을 억제할 수 있는 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 측면은 인간 PI3K-델타 활성을 선택적으로 조절하고 이로써 PI3K-델타 기능장애에 의해 매개되는 질환의 의학적 치료를 촉진하는 방법을 제공하는 것이다.

[0447] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 생화학적 및 세포-기반 검정에서 PI3K-델타 활성을 억제하고, PI3K-델타 활성이 과도하거나 바람직하지 않는 의학적 상태에서 치료 활성을 나타낸다.

[0448] 본 발명은 달리 언급하지 않는 한 하기 정의를 사용하여 기재된다.

[0449] "아실"은 -C(O)R 라디칼을 의미하고, 여기서 R은 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 헤테로아릴 등이다.

[0450] "아실아미노"는 -NRR' 라디칼을 의미하고, 여기서 R은 H, OH 또는 알콕시이고, R'는 본원에 정의된 바와 같은 아실이다.

[0451] 언급된 경우를 제외하고는 본원에 사용된 "알킬"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 (모든 이성질체 포함) 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 알킬 기에 대해 통상적으로 사용되는 약어가 명세서 전반에 걸쳐 사용되며, 예를 들어 메틸은 "Me" 또는 CH₃에 의해 나타내어질 수 있고, 에틸은 "Et" 또는 CH₂CH₃에 의해 나타내어질 수 있고, 프로필은 "Pr" 또는 CH₂CH₂CH₃에 의해 나타내어질 수 있고, 부틸은 "Bu" 또는 CH₂CH₂CH₂CH₃에 의해 나타내어질 수 있는 등이다. 예를 들어, "C₁₋₆ 알킬" (또는 "C₁-C₆ 알킬")은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지쇄 알킬 기 (모든 이성질체 포함)를 의미한다. C₁₋₆ 알킬은 모든 헥실 알킬 및 펜틸 알킬 이성질체 뿐만 아니라 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 포함한다. "C₁₋₄ 알킬"은 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 의미한다. 용어 "알킬렌"은 명시된 개수의 탄소를 가지며 2개의 말단 쇄 부착을 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 (모든 이성질체 포함) 둘 다를 지칭한다. 예시를 위해, 용어 "비치환된 A-C₄알킬렌-B"는 A-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-B를 나타낸다. 용어 "알콕시"는 산소 가교를 통해 부착된, 지정된 개수의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 기를 나타낸다.

[0452] 용어 "알킬"은 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는, 직쇄형 또는 분지형일 수 있는 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 기의 비제한적 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, s- 및 t-부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함한다.

[0453] 용어 "헤테로알킬"은 탄소 원자 중 1, 2 또는 3개가 각각 독립적으로 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자에 의해 대체된 알킬 기를 지칭한다.

[0454] "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 직쇄형 또는 분지형일 수 있으며 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 바람직하게는, 알케닐은 1개의 탄소 대 탄소 이중 결합을 함유하고, 4개 이하의 비방향족 탄소-탄소 이중 결합이 존재할 수 있다. 알케닐 기의 예는 에테닐, 프로페닐, n-부테닐, 2-메틸-1-부테닐, 3-메틸부트-2-에닐, n-펜테닐, 옥테닐 및 데세닐을 포함한다.

[0455] "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고 직쇄형 또는 분지형일 수 있으며 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 적합한 알키닐 기의 비제한적 예는 에티닐, 프로피닐, 2-부티닐 및 3-메틸부티닐을 포함한다.

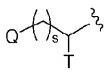

[0456] "알콕시"는 알킬-O- 기를 지칭하고, 여기서 알킬 기는 상기 기재된 바와 같다. C₁₋₆알콕시는 예를 들어 메톡시,

에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 등을 포함한다.

[0457] "알콕시알킬"은 1개 이상 (특히 1 내지 3개)의 수소 원자가 알콕시 기에 의해 대체된, 상기 기재된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 그 예는 CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 및 $\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 을 포함한다.

[0458] "아미노알킬"은 1개의 수소 원자가 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노 기에 의해 대체된, 상기 기재된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 그 예는 CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 및 $\text{CH}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_3$ 을 포함한다.

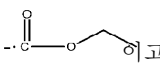
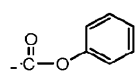
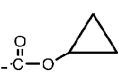
[0459] " C_{0-6} 알킬렌"과 같은 표현에서 사용된 용어 " C_0 "은 직접 공유 결합을 의미하거나; 또는 상기 용어가 치환기의 말단에 나타나는 경우에 C_{0-6} 알킬은 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 의미한다. 유사하게, 기 내의 특정 개수의 원자의 존재를 규정하는 정수가 0인 경우에, 이는 그에 인접한 원자가 결합에 의해 직접적으로 연결된다는 것을 의미한다.

예를 들어, s가 0, 1 또는 2의 정수인 구조  에서, s가 0인 경우에 상기 구조는  이다.

[0460] 용어 " C_{3-8} 시클로알킬" (또는 " $\text{C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬")은 총 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알칸의 시클릭 고리 (즉, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸)를 의미한다. 용어 " C_{3-7} 시클로알킬", " C_{3-6} 시클로알킬", " C_{5-7} 시클로알킬" 등도 유사한 의미를 갖는다.

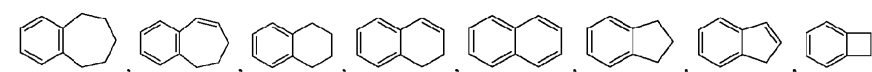
[0461] 용어 "할로젠" (또는 "할로")은 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘을 지칭한다 (대안적으로 플루오로 (F), 클로로 (Cl), 브로모 (Br) 및 아이오도 (I)로서 지칭됨).

[0462] 용어 "아릴"은 다중 고리계 내의 개별 카르보시클릭 고리가 단일 결합을 통해 서로에 융합되거나 부착된 방향족 모노- 및 폴리-카르보시클릭 고리계를 지칭한다. 적합한 아릴 기는 페닐, 나프틸, 2,3-디히드로-1H-인데닐 및 비페닐을 포함한다.

[0463] "카르복시"는 관능기 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 을 지칭하며, 예를 들어: 에틸카르복시는  이고, 페닐카르복시는  이고, 시클로프로필카르복시는  이다.

[0464] "카르복시알킬"은 1개 이상, 특히 1 또는 2개의 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 기(들)로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0465] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "카르보사이클" (및 그의 변형, 예컨대 "카르보시클릭" 또는 "카르보시클릴")은, 달리 나타내지 않는 한, (i) C_3 내지 C_8 모노시클릭 포화 또는 불포화 고리, 또는 (ii) C_7 내지 C_{12} 비시클릭 포화 또는 불포화 고리계를 지칭한다. (ii) 내의 각각의 고리는 다른 고리와 독립적이거나, 또는 다른 고리에 융합되며, 각각의 고리는 포화 또는 불포화된다. 카르보사이클은 임의의 탄소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착되어 안정한 화합물을 생성할 수 있다. 융합된 비시클릭 카르보사이클은 카르보사이클의 하위세트이며; 즉, 용어 "융합된 비시클릭 카르보사이클"은 일반적으로 각각의 고리가 포화 또는 불포화되며 2개의 인접한 탄소 원자가 고리계 내의 각각의 고리에 의해 공유되는 C_7 내지 C_{10} 비시클릭 고리계를 지칭한다. 1개의 고리가 포화되고, 다른 것도 포화된 것인 융합된 비시클릭 카르보사이클은 포화 비시클릭 고리계이다. 1개의 고리가 벤젠이고, 다른 것은 포화된 것인 융합된 비시클릭 카르보사이클은 불포화 비시클릭 고리계이다. 1개의 고리가 벤젠이고, 다른 것은 불포화된 것인 융합된 비시클릭 카르보사이클은 불포화 고리계이다. 포화 카르보시클릭 고리는 또한 시클로알킬 고리, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸 등으로 지칭된다. 달리 나타내지 않는 한, 카르보사이클은 비치환되거나, 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, 아릴, 할로젠, NH_2 또는 OH 로 치환된다. 융합된 비시클릭 불포화 카르보사이클의 하위세트는 1개의 고리가 벤젠 고리이고 다른 고리가 포화 또는 불포화된 것인 비시클릭 카르보사이클이며, 임의의 탄소 원자를 통해 부착되어 안정한 화합물을 생성한다. 이 하위세트의 대표적인 예는 다음을 포함한다:



[0466]


[0467] "시아노알킬"은 1개의 수소 원자가 시아노 기에 의해 대체된 상기 기재된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 그




예는 CH_2CN , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 및 $\text{CH}(\text{CN})\text{CH}_3$ 을 포함한다.

- [0468] "시클로알킬"은 3 내지 12개의 고리 탄소 원자를 갖는 카르보시클릭 고리계를 의미하고; 상기 고리계는 (a) 벤젠 또는 부분 불포화 카르보사이클에 임의로 융합된 모노시클릭 포화 카르보사이클, 또는 (b) 비시클릭 포화 카르보사이클일 수 있다. 비시클릭계의 경우, (a) 또는 (b) 내에서, 고리는 2개의 인접한 고리 탄소 원자를 가로질러 융합되거나 (예를 들어, 데칼린), 1개의 고리 탄소 원자에서 융합되거나 (예를 들어, 스피로[2.2]펜탄), 또는 가교된 기 (예를 들어, 노르보르난)이다. 상기 의미 내에서 추가의 예는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 피히드로인단, 데칼린, 스피로[4.5]데칸, 스피로[2.5]옥틸, 비시클로[2.2.2]옥탄 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0469] "헤테로시클로알킬"은 탄소 원자 중 1개 이상이 1개 이상의 헤테로원자, 예컨대 예를 들어 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자에 의해 대체된 "시클로알킬"을 지칭한다.
- [0470] "할로알킬"은 1개 이상 (특히 1 내지 5개)의 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된, 내지는 모든 수소 원자가 할로기로 완전히 치환된 상기 기재된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. C_{1-6} 할로알킬은, 예를 들어 $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, CHFCH_3 등을 포함한다.
- [0471] "헤테로사이클", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"은 1개 이상의 고리가 비-방향족 (포화 또는 부분 불포화)이며 O, S 및 N으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 또는 비시클릭 3-12원 고리계를 나타낸다. 비시클릭 고리계에서, 제2 고리는 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 포화, 부분 불포화 또는 방향족 카르보사이클일 수 있고, 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점(들)은 어느 한 고리 상에 있을 수 있다. 따라서, "헤테로시클릴"은 헤테로아릴 뿐만 아니라 그의 디히드로 및 테트라히드로 유사체를 포함한다. 헤테로시클릴 치환기의 부착은 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 이루어질 수 있다.
- [0472] 헤테로사이클 (헤테로시클릴)의 예는 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 디히드로이미다졸릴, 디히드로인돌릴, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 벤조-1,4-디옥사닐, 벤조이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜, 벤조사졸릴, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 신놀리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 인돌라지닐, 인다졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 나프토피리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸린, 이속사졸린, 옥세타닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도피리디닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미딜, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 테트라졸로피리딜, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 아제티딘, 아지리디닐, 1,4-디옥사닐, 헥사히드로아제피닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오 모르폴리닐, 디히드로벤조이미다졸릴, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티오펜, 디히드로벤조사졸릴, 디히드로푸라닐, 디히드로이미다졸릴, 디히드로인돌릴, 디히드로이소옥사졸릴, 디히드로이소티아졸릴, 디히드로옥사디아졸릴, 디히드로옥사졸릴, 디히드로피라지닐, 디히드로피라졸릴, 디히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐, 디히드로피롤릴, 디히드로퀴놀리닐, 디히드로테트라졸릴, 디히드로티아디아졸릴, 디히드로티아졸릴, 디히드로티에닐, 디히드로트리아졸릴, 디히드로아제티딘, 메틸렌디옥시벤조일, 테트라히드로푸라닐 및 테트라히드로티에닐, 및 이들의 N-옥시드를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0473] 포화 헤테로시클릭은 헤테로사이클의 하위세트를 형성하고; 즉, 용어 "포화 헤테로시클릭 및 헤테로시클로알킬"은 일반적으로 전체 고리계 (모노- 또는 폴리-시클릭 여부에 관계없이)가 포화된 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클을 지칭한다. 용어 "포화 헤테로시클릭 고리"는 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자로 이루어진 3- 내지 8-원 포화 모노시클릭 고리 또는 안정한 7- 내지 12-원 비시클릭 고리계를 지칭한다. 대표적인 예는 피페리딘, 피페라지닐, 아제파닐, 아제티딘, 피롤리딘, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 모르폴리닐, 티오 모르폴리닐, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘 및 테트라히드로푸릴 (또는 테트라히드로푸라닐)을 포함한다.
- [0474] 헤테로방향족은 헤테로사이클의 또 다른 하위세트를 형성하고; 즉, 용어 "헤테로방향족" (대안적으로 "헤테로아릴")은 일반적으로 전체 고리계 (모노- 또는 폴리-시클릭 여부에 관계없이)가 방향족 고리계인 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클을 지칭한다. 용어 "헤테로방향족 고리"는 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자로 이루어진 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 고리 또는 7- 내지 12-원 비시클릭을 지칭한다. 비시클릭 헤테로아릴의 경우, 고리 중 1개만이 헤테로방향족일 필요가 있고, 제2 고리는 헤테로방향족 또는 방

향족, 포화 또는 부분 포화 카르보사이클일 수 있고, 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점(들)은 어느 한 고리 상에 있을 수 있다. 적어도 1개의 질소 원자를 함유하는 치환된 헤테로아릴 고리 (예를 들어, 피리딘)의 경우에, 이러한 치환은 N-옥시드 형성을 유도하는 것일 수 있다. 헤테로아릴의 예는 푸라닐, 티에닐 (또는 티오펜), 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸, 벤즈피라졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 인다졸릴, 퓨리닐, 퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀리닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 5,6-디히드로피롤로[1,2-b]피라졸릴, 피롤로[3,2-c]피리디닐, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 피라졸로[3,4-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤즈이미다졸릴, 티에노[2,3-b]피롤릴, 푸로피리딘 및 티에노피리딘을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0475]

비시클릭 헤테로사이클의 대표적인 예는 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조-1,4-디옥시닐 (즉, ) , 이미다

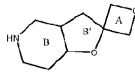
조(2,1-b)(1,3)티아졸 (즉, ) , 및 벤조-1,3-디옥솔릴 (즉, ) 을 포함한다. 본원의 특정 문맥에서,  는 대안적으로 치환기로서 2개의 인접한 탄소 원자에 부착된 메틸렌디옥시를 갖는 페닐로서 지칭된다.

[0476]

"헤테로지환족" 기는 고리 내에 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는, 3 내지 12개 고리 원자의 모노시클릭 또는 융합된 고리를 지칭한다.

[0477]

"스피로시클릴" 또는 "스피로시클릭 고리"는 또 다른 고리의 특정한 환상 탄소로부터 유래된 고리를 지칭한다. 예를 들어, 하기 도식된 바와 같이, 포화 가교 고리계 (고리 B 및 B')의 고리 원자 (그러나 브리지헤드 원자는 아님)는 포화 가교 고리계와 그에 부착된 스피로시클릴 (고리 A) 사이에 공유된 원자일 수 있다. 스피로시클릴

은 카르보시클릭 또는 헤테로지환족일 수 있다.  . 한 실시양태에서, 스피로시클릴계의 모든 고리는 포화되고, 예컨대 스피로[2.5]옥틸이다. 또 다른 실시양태에서, 스피로시클릴계의 개별 고리는 포화 및 불포화 고리 둘 다를로부터 선택된다.

[0478]

예를 들어, 본원에 사용된 헤테로지환족 스피로시클릴 또는 "스피로헤테로시클릭 고리"는 2개의 고리가 공통 고리 탄소 원자를 통해 연결된 상기 정의된 바와 같은 비시클릭 헤테로시클릭 고리를 지칭한다. 한 실시양태에서, 스피로헤테로시클릭 고리는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자, 예를 들어 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 12-원 고리계이다. 스피로헤테로시클릭 고리의 비제한적 예는 아자스피로[2.4]헵틸, 1,9-디아자스피로[5.5]운데칸; 2,8-디아자스피로[5.5]운데칸; 2,8-디아자스피로[4.5]데칸; 1,7-디아자스피로[4.4]노난; 1,7-디아자스피로[4.5]데칸; 2,7-디아자스피로[4.5]데칸, 1-옥사-8-아자스피로[5.5]운데칸; 2-옥사-7-아자스피로[4.5]데칸; 1-옥사-7-아자스피로[4.5]데칸; 1,4-디옥사-7-아자스피로[4.5]데칸; 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸 및 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸을 포함한다.

[0479]

카르보시클릭 스피로시클릴계의 비제한적 예는 스피로[2.2]펜탄, 스피로[시클로부탄-1,2'-인텐], 스피로[4.4]노난 및 스피로[4.5]데칸을 포함한다.

[0480]

"히드록시알킬"은 1개 이상 (특히 1 내지 3개)의 수소 원자가 히드록시 기에 의해 대체된 상기 기재된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 그 예는 CH_2OH , CH_2CHOH 및 CHOHCH_3 을 포함한다.

[0481]

"알킬렌", "알케닐렌", "알키닐렌", "시클로알킬렌", "아릴렌", "헤테로아릴렌" 및 "헤테로시클릴렌"은 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기 (이들 각각은 상기 정의된 바와 같음)로부터 1개의 수소 원자의 제거에 의해 수득된 2가 라디칼을 지칭한다.

[0482]

달리 명백하게 언급되지 않는 한, "불포화" 고리는 부분 또는 완전 불포화 고리이다. 예를 들어, "불포화 모노시클릭 C_6 카르보사이클"은 시클로헥센, 시클로헥사디엔 및 벤젠을 지칭한다.

- [0483] 달리 명백하게 언급되지 않는 한, 본원에 언급된 모든 범위는 포괄적이다. 예를 들어, "1 내지 4개의 헤테로원자"를 함유하는 것으로 기재된 헤테로사이클은 헤테로사이클이 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0484] 임의의 가변기가 본 발명의 화합물을 도시하고 기재하는 임의의 구성성분 또는 임의의 화학식에서 1회 초과로 존재하는 경우에, 각각의 경우에 대한 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.
- [0485] 용어 "치환된" (예를 들어, "1개 이상의 치환기 ...로 임의로 치환된 아릴"에서와 같이)은 단일 및 다중 치환 (동일한 부위에서의 다중 치환 포함)이 화학적으로 허용되는 정도까지의, 지명된 치환기에 의한 일치환 및 다치환을 포함한다.
- [0486] 용어 "옥시"는 산소 (O) 원자를 의미한다. 용어 "티오"는 황 (S) 원자를 의미한다. 용어 "옥소"는 "=O"를 의미한다. 용어 "카르보닐"은 "C=O"를 의미한다.
- [0487] 메틸 기로 종결되는 치환기를 갖는 화합물의 구조적 표현은 문자 "CH₃", 예를 들어 "-CH₃"을 사용하거나 또는 메틸 기의 존재를 나타내는 직선, 예를 들어 "—"을 사용하여 말단 메틸 기를 나타낼 수 있으며, 즉 " ξ —CH₃" 및 " ξ —"은 동등한 의미를 갖는다.
- [0488] 반복 용어를 갖는 용어를 포함하는 가변기 정의, 예를 들어 (CR_iR_j)_r (여기서, r은 정수 2이고, R_i는 정의된 변수이고, R_j는 정의된 변수임)에 대하여, R_i의 값은 그가 발생하는 각각의 경우에 상이할 수 있고, R_j의 값은 그가 발생하는 각각의 경우에 상이할 수 있다. 예를 들어, R_i 및 R_j가 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 경우에, (CR_iR_j)₂는
- $$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{CH}_2\text{C}-\overset{\sim}{\underset{\sim}{\text{C}}}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}-\overset{\sim}{\underset{\sim}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$$
- [0489] 일 수 있다.
- [0490] 본 발명의 한 실시양태에서, R¹은 수소, C₁₋₅알킬, 및 C₃₋₅ 시클로알킬C₀₋₄알킬로부터 선택되고, 여기서 R¹은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 아미노, OR^a, O(C=O)R^a, O(C=O)OR^a 및 NH(C=O)R^a로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 기에 의해 임의로 치환된다. 본 발명의 변형에서, R¹은 C₁₋₅알킬 및 C₃₋₅ 시클로알킬C₀₋₄알킬로부터 선택된다.
- [0491] 본 발명의 추가 실시양태에서, R¹은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로프로필C₀₋₄알킬, 시클로부틸 C₀₋₄알킬, 및 시클로펜틸 C₀₋₄알킬로부터 선택된다. 이러한 실시양태의 변형에서, R¹은 메틸, 에틸, 프로필, 메틸시클로프로필, 또는 시클로프로필 (수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 아미노, OR^a, O(C=O)R^a, O(C=O)OR^a 및 NH(C=O)R^a로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 기에 의해 임의로 치환됨)이다. 이러한 실시양태의 또 다른 변형에서, R¹은 메틸, 에틸, 프로필, 시클로프로필 및 시클로프로필메틸로부터 선택된다.
- [0492] 또 다른 실시양태에서, R¹은 C₁₋₅헤테로알킬C₀₋₄알킬 또는 C₃₋₅헤테로시클로알킬C₀₋₄알킬이다. 이러한 실시양태의 변형에서, R¹은 디플루오로에틸, 2-2-디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 및 2-2-2-트리플루오로에틸이다.
- [0493] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R¹은 메틸, 에틸, 프로필, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 2-2-디플루오로에틸, 및 2-2-2-트리플루오로에틸로부터 선택된다.
- [0494] 본 발명의 한 실시양태에서, R^a는 수소, C₁₋₁₀알킬, C₁₋₁₀ 헤테로알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로부터 선택된다. 이러한 실시양태의 변형에서, R^a는 수소, C₁₋₁₀알킬, 및 C₁₋₁₀ 헤테로알킬로부터 선택된다.

택된다. 또 다른 변형에서, R^a 는 수소 또는 C_{1-10} 알킬이다. 이러한 실시양태의 변형에서, R^a 는 수소, 메틸, 에틸, 또는 프로필이다.

[0495] 본 발명의 한 실시양태에서, R^2 는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, C_{2-10} 알킬닐, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^2 는 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^3 으로 치환된다.

[0496] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R^2 는 C_{1-10} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, C_{2-10} 알킬닐, 아릴, 및 헤테로아릴 (1개 이상의 R^3 으로 임의로 치환됨)로부터 선택된다.

[0497] R^2 는 C_{1-10} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 (1개 이상의 R^3 으로 임의로 치환됨)로부터 선택된다.

[0498] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 C_{3-12} 시클로알킬, (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 (1개 이상의 R^3 으로 임의로 치환됨)로부터 선택된다.

[0499] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R^2 는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬, 및 C_{1-10} 헤테로알킬 (1개 이상의 R^3 으로 임의로 치환됨)로부터 선택된다.

[0500] 한 실시양태에서, R^2 는 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐,

[0501] 피리디닐, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 피롤리디닐, 옥세타닐, 시클로헥실, 아제티디닐, 페닐, 퀴나졸리닐, 이소퀴놀리닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 티아졸릴, 시클로부틸, 수소, 1H-피라졸로[3,4-b]피리디닐, 벤즈이미다졸릴, 시클로프로필, 시클로헥실, tert-부틸, 에틸, 메틸, 메틸에틸, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤즈이미다졸릴, 메틸프로필, 및 모르폴리닐로부터 선택되고, 여기서 R^2 는 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^3 으로 치환된다.

[0502] 이러한 실시양태의 한 변형에서, R^2 는 피리미디닐, 피리디닐, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 피롤리디닐, 옥세타닐, 시클로헥실, 아제티디닐, 페닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 티아졸릴, 수소, 1H-피라졸로[3,4-b]피리디닐, 벤즈이미다졸릴, 시클로프로필, 시클로헥실, tert-부틸, 에틸, 메틸, 메틸프로필, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤즈이미다졸릴, 및 모르폴리닐로부터 선택되고, 여기서 R^2 는 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^3 으로 치환된다.

[0503] 한 실시양태에서, A는 C_{3-12} 시클로알킬, 및 (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬로부터 선택된다.

[0504] 한 실시양태에서, A는 (C_{6-12}) 스피로시클릭이다. 이러한 실시양태의 변형에서, 스피로시클릭계의 고리는 포화된다.

[0505] 한 실시양태에서, A는 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 아자스피로[2.4]헵트-7-일, 시클로헥실, 아제파닐, 및 시클로펜틸로부터 선택된다.

[0506] 본 발명의 한 실시양태에서, L은 NH 및 $N(C_{1-6}$ 알킬)로부터 선택된다.

[0507] 또 다른 실시양태에서, L은 -NH-, -N(에틸)- 및 -N(메틸)-로부터 선택된다.

[0508] 또 다른 실시양태에서, L은 -NH-이다.

[0509] 본 발명의 한 실시양태에서, K는 결합으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, K는 NH, O, C(O), CH_2 , $N(C_{1-5})$ 알킬, S, SO_2 , 및 C_{2-10} 알킬닐렌으로부터 선택된다.

- [0510] 또 다른 실시양태에서, K는 결합, NH, O, C(O), CH₂,
- [0511] N(C₁₋₅)알킬, -C(O)N(R^b)-(CH₂)_m-, N, S, SO₂, 및 C₂₋₁₀ 알킬닐렌으로부터 선택되고, 여기서 R^b는 H 또는 C₁₋₁₀ 알킬이다.
- [0512] 이러한 실시양태의 변형에서, K는 결합, -C(O)-NH-,
- [0513] -C(O)-, -C(O)-N(CH₃)-, -C(O)-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-, -O-, -C≡C-, 및 -C(O)-NH-CH₂-로부터 선택된다.
- [0514] 본 발명의 한 실시양태에서, R³은 독립적으로 할로젠,
- [0515] C₁₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0516] C₁₋₁₀ 헤테로알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, 아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, 아릴 C₂₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₂ 시클로알킬C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, 헤테로아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0517] (C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, C₀₋₁₀ 알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, (C₁₋₁₀)헤테로알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0518] C₃₋₁₂ 시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, 아릴 C₀₋₁₀알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, 헤테로아릴 C₀₋₁₀알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, (C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬C₀₋₁₀알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
- [0519] C₁₋₁₀ 헤테로알킬 (옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
- [0520] C₃₋₁₂ 시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬 (옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
- [0521] 아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
- [0522] 헤테로아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
- [0523] (C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬, -CO₂(C₀₋₁₀ 알킬), 옥소 (=O), C₁₋₁₀ 알킬 S(O)₁₋₂, C₁₋₁₀ 헤테로알킬 S(O)₁₋₂, (C₃₋₁₂) 시클로알킬S(O)₁₋₂,
- [0524] (C₃₋₁₂) 시클로헤테로알킬S(O)₁₋₂, 헤테로아릴S(O)₁₋₂, 아릴S(O)₁₋₂,
- [0525] C₀₋₆ 알킬(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노, C₁₋₁₀ 헤테로알킬(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노,
- [0526] (C₃₋₁₂)시클로알킬(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노, (C₃₋₁₂)시클로헤테로알킬(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노,
- [0527] 헤테로아릴(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노, 아릴(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노, 아미노, (C₀₋₁₀ 알킬)₁₋₂ 아미노, 히드록시, (C₁₋₁₀ 알킬)OH, C₀₋₁₀ 알킬알콕실, 시아노, 및 C₁₋₆할로알킬로부터 선택되고; 여기서 R³은 각각 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 R⁴ 치환기로 치환된다.
- [0528] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R³은 독립적으로 할로젠, C₁₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0529] C₂₋₁₀ 알케닐(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0530] C₁₋₁₀ 헤테로알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0531] 아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0532] C₃₋₁₂ 시클로알킬C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

- [0533] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0534] (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0535] C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, (C_{1-10}) 헤테로알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0536] C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, 아릴 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, C_{1-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0537] C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0538] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0539] (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬, $-CO_2(C_{0-10}$ 알킬), 옥소(=O), C_{1-10} 알킬 $S(O)_{1-2}$, 아릴 $S(O)_{1-2}$, C_{0-6} 알킬(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}$ 아미노, 아미노, $(C_{0-10}$ 알킬) $_{1-2}$ 아미노, 히드록시, $(C_{1-10}$ 알킬)OH, C_{0-10} 알킬알콕실, 시아노, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고; 여기서 R^3 은 각각 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 R^4 치환기로 치환된다.
- [0540] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R^3 은 할로젠,
- [0541] C_{1-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, C_{2-10} 알케닐(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0542] C_{1-10} 헤테로알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, 아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0543] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0544] (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0545] C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, (C_{1-10}) 헤테로알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0546] C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0547] 아릴 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, C_{1-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬, 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬, (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬, $-CO_2(C_{0-10}$ 알킬), 옥소(=O); C_{1-10} 알킬 $S(O)_{1-2}$, 아릴 $S(O)_{1-2}$, C_{0-6} 알킬(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}$ 아미노, 아미노, $(C_{0-10}$ 알킬) $_{1-2}$ 아미노, 히드록시,
- [0548] $(C_{1-10}$ 알킬)OH, C_{0-10} 알킬알콕시, 시아노, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고; 여기서 R^3 은 각각 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기, R^4 로 치환된다.
- [0549] 한 실시양태에서, R^3 은 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 메톡시메틸, 메틸에틸, 2-메틸부텐-4-일, 2-메틸프로필, 1,3,4-옥사디아졸릴, 피리디닐, 이소퀴놀리닐, 시클로프로필메틸, 히드록시, 옥소(=O), 디메틸아미노, tert-부틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 카르복시, tert-부틸카르복시, 플루오로에틸카르복시, 테트라히드로티오펜카르복시, 메틸프로필카르복시, 프로필카르복시, 에톡시카르보닐, 벤질카르복시, 2,2-디메틸프로필카르복시, 메틸카르복시, 에틸카르복시, 메틸에틸카르복시, 시클로헥실카르보닐, 시클로헥실카르복시, 시클로부틸카르보닐, 2,2,2-트리플루오로에틸카르복시, 스피로[2.4]헵트-1-일카르보닐, 스피로[2.5]옥트-1-일카르보닐, 벤질카르보닐, 이미다졸릴카르보닐, 에틸카르보닐, 메틸에틸카르보닐, 피페리디닐카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 시클로헥실카르보닐, 이소프로필카르보닐, 메틸카르보닐, 테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐, 옥사졸릴카르보닐, 시클로프로필카르보닐, 아제티디닐카르보닐, 테트라히드로피라닐카르보닐아

미노, 시클로프로필아미노카르보닐, 테트라히드로푸라닐카르보닐, 이속사졸릴카르보닐, 트리아졸릴카르보닐, 티아디아졸릴카르보닐, 시클로부틸아미노카르보닐, 푸라닐메틸아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 피라졸릴카르보닐, 히드록시메틸, 플루오로메틸, 옥사디아졸릴카르보닐, 에틸술폰, 메틸술폰, 에틸술폰아미노, 메틸술폰아미노, (메틸에틸)술폰, 페닐술폰, (시클로프로필메틸)아미노카르보닐, 아자비시클로[3.1.0]헥스-6-일카르보닐, 트리플루오로에틸아미노카르보닐, (테트라히드로티오펜메틸)아미노카르보닐, 메틸에틸아미노카르보닐, 시클로헥실아미노카르보닐, 에틸아미노카르보닐, (1,1,3,3-테트라메틸부틸)아미노카르보닐, 옥사졸릴카르보닐아미노, 디메틸프로필아미노카르보닐, 메틸카르보닐아미노, 비시클로[1.1.1]펜트-1-일카르보닐, 메틸아미노카르보닐, 프로필아미노카르보닐, 이소프로필아미노카르보닐, 페닐, 피리미디닐, 티에노[3,2-c]피리디닐, 디플루오로메틸, 모르폴리닐카르보닐, 부틸아미노카르보닐, tert-부틸아미노카르보닐, tert-, 2-메틸프로필카르보닐, (2-메틸프로프-1-엔)카르보닐, 에틸카르보닐아미노, 시클로프로필카르보닐아미노, 시아노, (메틸아미노)메틸, 테트라히드로-2H-피라닐카르보닐아미노, 피라닐카르보닐아미노, 아미노, 히드록시이소프로필, 2-히드록시프로필, 및 이소부틸카르보닐로부터 선택되고; 여기서 R^3 은 각각 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기, R^4 로 치환된다.

[0550]

한 실시양태에서, R^3 은 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 메톡시메틸, 메틸에틸, 2-메틸부텐-4-일, 2-메틸프로필, 1,3,4-옥사디아졸릴, 피리디닐, 이소퀴놀리닐, 시클로프로필메틸, 히드록시, 옥소 (=O), 디메틸아미노, tert-부틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 카르복시, tert-부틸카르복시, 플루오로에틸카르복시, 테트라히드로티오펜카르복시, 메틸프로필카르복시, 프로필카르복시, 에톡시카르보닐, 벤질카르복시, 2,2,-디메틸프로필카르복시, 메틸카르복시, 에틸카르복시, 메틸에틸카르복시, 시클로펜틸카르보닐, 시클로헥실카르복시, 시클로부틸카르보닐, 2,2,2-트리플루오로에틸카르복시, 스피로[2.4]헵트-1-일카르보닐, 스피로[2.5]옥트-1-일카르보닐, 벤질카르보닐, 이미다졸릴카르보닐, 에틸카르보닐, 메틸에틸카르보닐, 피페리디닐카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 시클로헥실카르보닐, 이소프로필카르보닐, 메틸카르보닐, 테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐, 옥사졸릴카르보닐, 시클로프로필카르보닐, 아제티디닐카르보닐, 시클로프로필아미노카르보닐, 테트라히드로푸라닐카르보닐, 이속사졸릴카르보닐, 트리아졸릴카르보닐, 티아디아졸릴카르보닐, 시클로부틸아미노카르보닐, 푸라닐메틸아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 피라졸릴카르보닐, 히드록시메틸, 에틸술폰, 메틸술폰, (시클로프로필메틸)아미노카르보닐, 아자비시클로[3.1.0]헥스-6-일카르보닐, 트리플루오로에틸아미노카르보닐, (테트라히드로티오펜메틸)아미노카르보닐, 메틸에틸아미노카르보닐, 시클로헥실아미노카르보닐, 에틸아미노카르보닐, (1,1,3,3-테트라메틸부틸)아미노카르보닐, 옥사졸릴카르보닐아미노, 비시클로[1.1.1]펜트-1-일카르보닐, 메틸아미노카르보닐, 페닐, 피리미디닐, 티에노[3,2-c]피리디닐, 모르폴리닐카르보닐, 부틸아미노카르보닐, 시아노, 아미노, 및 히드록시이소프로필로부터 선택되고; 여기서 R^3 은 각각 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기, R^4 로 치환된다.

[0551]

한 실시양태에서, R^3 은 독립적으로 할로젠, 메틸, 에틸, 메톡시, 피라졸릴, 히드록시, 디메틸아미노, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 피롤리디닐, tert-부틸, 트리플루오로메틸, tert-부틸카르복시, 페닐카르복시, 수소, 메틸프로필카르복시, 나프탈렌-2일카르복시, 벤질카르복시, 2,2,-디메틸프로필카르복시, 메틸카르복시, 에틸카르복시, 메틸에틸카르복시, 시클로펜틸카르보닐, 이미다졸릴카르보닐, 옥사졸릴카르보닐, 에틸카르보닐, 페닐카르보닐, 나프탈렌-2일카르보닐, 시클로헥실카르보닐, 메틸카르보닐, 테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐, 옥사졸릴카르보닐, 피리디닐카르보닐, 시클로프로필카르보닐, 테트라히드로푸라닐카르보닐, 이속사졸릴카르보닐, 피롤리디닐메틸카르보닐, 피리디닐카르보닐, 옥사디아졸릴카르보닐, 피라졸로[1,5-a]피리디닐카르보닐, 이미다졸릴카르보닐, 트리아졸릴카르보닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐카르보닐, 티아디아졸릴카르보닐, 푸로[3,2-b]피롤릴카르보닐, 피라졸릴카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 피롤릴카르보닐, 이미다조[1,2-b]피라졸릴카르보닐, 피롤로[3,2-b]피리디닐카르보닐, 피롤로[1,2-d]테트라졸릴카르보닐, 옥사디아졸릴카르보닐, 피롤로[1,2-b]피라졸릴카르보닐, 에틸카르보닐, tert-부틸카르보닐, 트리플루오로메틸술폰, 에틸술폰, 메틸에틸술폰, 페닐술폰, 이미다졸릴술폰, 나프틸술폰, 5,6,7,8-테트라히드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐카르보닐, [1,2,4]트리아졸로-[1,5-a]피리디닐카르보닐, 아세틸아미노, 메틸에틸아미노카르보닐, 시클로헥실아미노카르보닐, 페닐아미노카르보닐, 디메틸에틸아미노카르보닐, 테트라메틸부틸아미노카르보닐, 벤질아미노카르보닐, 에틸아미노카르보닐, 벤질, 페닐에틸, 시클로헥실메틸, 페닐메틸, 피롤릴메틸, 피리미디닐, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 티에노[3,2-c]피리디닐, 피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[4.3-a]피라지닐, 프탈라지닐, 피라지닐, 피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 모르폴리닐카르보닐, tert-부틸옥시카르보닐아미노, 테트라히드로-2H-피라닐카르보닐아미노, 이미다조[4,5-b]피리디닐, 피라닐카르보닐아미노, 피라닐카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 에틸옥시카르보닐, 및 이소부틸

카르보닐로부터 선택되고; 여기서 R^3 은 각각 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기, R^4 로 치환된다.

[0552] 본 발명의 한 실시양태에서, R^4 는 독립적으로 할로젠, C_{1-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,

[0553] C_{1-10} 헤테로알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, 아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, C_{3-8} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, C_{3-8} 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, C_{1-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬, 아릴 C_{0-10} 알킬 (카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬, 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,

[0554] C_{3-8} 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,

[0555] C_{1-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬,

[0556] 아릴 C_{0-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬, 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬,

[0557] C_{3-8} 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬, $-CO_2(C_{0-10}$ 알킬), $-(C_{0-10}$ 알킬) CO_2H , 옥소 (=O), C_{1-10} 알킬 $S(O)_{1-2}$, C_{1-10} 헤테로알킬 $S(O)_{1-2}$, C_{3-8} 시클로알킬 $S(O)_{1-2}$,

[0558] C_{3-8} 시클로헤테로알킬 $S(O)_{1-2}$, 헤테로아릴 $S(O)_{1-2}$, 아릴 $S(O)_{1-2}$, $-SO_2N(C_{1-6}$ 알킬) $_{1-2}$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2CF_3$, 아미노, $(C_{0-10}$ 알킬) $_{1-2}$ 아미노, $(C_{1-10}$ 알킬)OH, C_{1-10} 알콕시, 시아노, 및

[0559] C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고; 여기서 R^4 는 0, 1, 2, 또는 3개의 R^5 로 치환된다.

[0560] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R^4 는 독립적으로

[0561] 할로젠, C_{1-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, 아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, C_{3-8} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, C_{3-8} 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, C_{1-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬, 옥소 (=O), $(C_{0-10}$ 알킬) $_{1-2}$ 아미노,

[0562] 히드록시, $(C_{1-10}$ 알킬)OH, C_{1-10} 알콕시, 시아노, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고; 여기서 R^4 는 0, 1, 2, 또는 3개의 R^5 로 치환된다.

[0563] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R^4 는 할로젠, 및 메틸이다.

[0564] 한 실시양태에서, R^5 는 독립적으로 히드록시, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 알콕시, $(C_{1-10}$ 알킬)OH, 할로젠, CO_2H , $-(C_{0-6})$ 알킬CN, NO_2 , 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, C_{1-10} 알킬술포닐, C_{1-10} 헤테로알킬, 아릴, C_{3-8} 시클로알킬, 헤테로아릴, (C_{3-8}) 헤테로시클로알킬, 옥소 (O=), $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ 할로알킬, 및 아미노 $(C_{1-6}$ 알킬) $_{0-2}$ 로부터 선택된다.

[0565] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 $-O(C=O)C_{1-6}$ 알킬, $-(C=O)OC_{1-6}$ 알킬, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, $-N-C(O)O(C_{0-6})$ 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬술포닐, (C_{3-8}) 시클로알킬술포닐, (C_{3-8}) 시클로헤테로알킬술포닐, 헤테로아릴술포닐, 아릴술포닐, 아미노술포닐, $-SO_2N(C_{1-6}$ 알킬) $_{1-2}$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬,

[0566] $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2H$, $-C_{1-10}$ 알킬술포닐, 및 NH_2 로부터 선택된다.

[0567] 한 실시양태에서, R^5 는 히드록시, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 알콕시, $(C_{1-10}$ 알킬)OH, 할로젠, CO_2H , $-(C_{0-6})$ 알킬CN, NO_2 , 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 옥소 (O=),

[0568] $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ 할로알킬, 및 아미노 $(C_{1-6}$ 알킬) $_{0-2}$ 로부터 선택된다. 본 발명의 한 변형에서, R^5 는 히드록시, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 알콕시, $(C_{1-10}$ 알킬)OH, 할로젠, 및 CO_2H 로부터 선택된다.

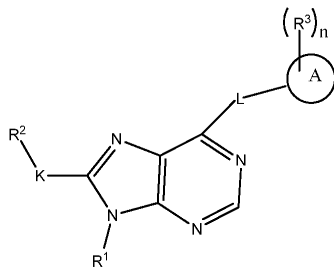
[0569] 본 발명의 한 실시양태에서, R^6 은 히드록시, (C_{1-6}) 알킬,

[0570] (C_{1-6}) 알콕시, $(C_{1-10}$ 알킬)OH, 할로젠, CO_2H , 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 옥소 ($O=$),

[0571] $-SO_2N(C_{1-6}$ 알킬) $_{1-2}$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2CF_3$, $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ 할로알킬, 아미노 $(C_{1-6}$ 알킬) $_{0-2}$ 및 아미노로부터 선택된다.

[0572] 본 발명의 한 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 제공한다.

[0573] <화학식 I>



[0574]

[0575] 상기 식에서,

[0576] R^1 은 수소, C_{1-5} 알킬, C_{3-5} 시클로알킬, C_{1-5} 헤테로알킬, 및

[0577] C_{3-5} 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 R^1 은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 아미노, OR^a , $O(C=O)R^a$, $O(C=O)OR^a$ 및 $NH(C=O)R^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0578] R^a 는 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0579] R^2 는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 헤테로시클로알킬,

[0580] C_{1-10} 헤테로알킬, C_{2-10} 알킬닐, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^2 는 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 R^3 치환기로 치환되고;

[0581] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0582] A는 C_{3-12} 시클로알킬, C_{3-12} 헤테로시클로알킬, 및 C_{6-12} 스피로시클릴이고;

[0583] L은 NH, 및 $N(C_{1-10}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0584] K는 결합, NH, O, C(O), CH_2 , $N(C_{1-5})$ 알킬, S, SO_2 , 및 C_{2-10} 알킬닐렌으로부터 선택되고;

[0585] R^3 은 독립적으로

[0586] 할로젠,

[0587] C_{1-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,

[0588] C_{1-10} 헤테로알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,

[0589] 아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,

- [0590] 아릴 C_{2-10} 알킬닐(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0591] C_{3-8} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0592] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0593] (C_{3-8})헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0594] C_{1-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,
- [0595] C_{1-10} 헤테로알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,
- [0596] C_{1-10} 헤테로알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,
- [0597] 아릴 C_{0-10} 알킬 (카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,
- [0598] (C_{3-8})시클로알킬 C_{0-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,
- [0599] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,
- [0600] (C_{3-8})헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 옥시 C_{0-10} 알킬,
- [0601] ((C_{0-10})알킬) $_{1-2}$ 아미노카르보닐옥시,
- [0602] (C_{0-10})헤테로알킬아미노카르보닐옥시,
- [0603] 아릴(C_{0-10})알킬아미노카르보닐옥시,
- [0604] (C_{3-8})시클로알킬(C_{0-10})알킬아미노카르보닐옥시,
- [0605] 헤테로아릴(C_{0-10})알킬아미노카르보닐옥시,
- [0606] (C_{3-8})헤테로시클로알킬(C_{0-10})알킬아미노카르보닐옥시,
- [0607] C_{1-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0608] (C_{1-10})헤테로알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0609] C_{3-8} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0610] 아릴 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0611] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0612] (C_{3-8})헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0613] C_{1-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0614] C_{1-10} 헤테로알킬 (옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0615] C_{3-8} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬 (옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0616] 아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0617] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0618] (C_{3-8})헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0619] $-CO_2(C_{0-10}$ 알킬),

- [0620] $-(C_{0-10} \text{ 알킬})CO_2H$,
- [0621] 옥소 (=O);
- [0622] $C_{1-10} \text{ 알킬}S(O)_{1-2}$,
- [0623] $C_{1-10} \text{ 헤테로알킬 } S(O)_{1-2}$,
- [0624] $(C_{3-8}) \text{ 시클로알킬}S(O)_{1-2}$,
- [0625] $(C_{3-8}) \text{ 시클로헤테로알킬}S(O)_{1-2}$,
- [0626] 헤테로아릴 $S(O)_{1-2}$,
- [0627] 아릴 $S(O)_{1-2}$,
- [0628] $-SO_2N(C_{0-6} \text{ 알킬})_{0-2}$,
- [0629] $C_{0-6} \text{ 알킬(아미노)}_{0-1}S(O)_{1-2}\text{아미노}$,
- [0630] $C_{1-10} \text{ 헤테로알킬(아미노)}_{0-1}S(O)_{1-2}\text{아미노}$,
- [0631] $(C_{3-8}) \text{ 시클로알킬(아미노)}_{0-1}S(O)_{1-2}\text{아미노}$,
- [0632] $(C_{3-8}) \text{ 시클로헤테로알킬(아미노)}_{0-1}S(O)_{1-2}\text{아미노}$,
- [0633] 헤테로아릴(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}\text{아미노}$,
- [0634] 아릴(아미노) $_{0-1}S(O)_{1-2}\text{아미노}$,
- [0635] $-SO_2CF_3$,
- [0636] $-SO_2CF_2H$,
- [0637] $-Si(C_{0-6} \text{ 알킬})_3$,
- [0638] 아미노,
- [0639] $(C_{0-10} \text{ 알킬})_{1-2} \text{아미노}$,
- [0640] $C_{1-4}\text{아실아미노 } C_{0-10} \text{ 알킬}$,
- [0641] 히드록실,
- [0642] $(C_{1-10} \text{ 알킬})OH$,
- [0643] $C_{0-10} \text{ 알킬알콕실}$,
- [0644] 시아노,
- [0645] $C_{1-6}\text{알킬시아노}$, 및
- [0646] $C_{1-6}\text{할로알킬}$
- [0647]로부터 선택되고;
- [0648] 여기서 R^3 은 각각 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 R^4 치환기로 치환되고 각각의 R^4 는 독립적으로
- [0649] 할로젠,
- [0650] $C_{1-10} \text{ 알킬(옥시)}_{0-1}(\text{카르보닐})_{0-1}C_{0-10} \text{ 알킬}$,

- [0651] C_{1-10} 헤테로알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0652] 아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0653] 아릴 C₂₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0654] C₃₋₈ 시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0655] 헤테로아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0656] (C₃₋₈)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0657] C₁₋₁₀ 알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
- [0658] C₁₋₁₀ 헤테로알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
- [0659] 아릴 C₀₋₁₀ 알킬 (카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
- [0660] (C₃₋₈)시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
- [0661] 헤테로아릴C₀₋₁₀ 알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
- [0662] (C₃₋₈)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(카르보닐)₀₋₁옥시C₀₋₁₀ 알킬,
- [0663] ((C₀₋₁₀)알킬)₁₋₂아미노카르보닐옥시,
- [0664] 아릴 (C₀₋₁₀)알킬아미노카르보닐옥시,
- [0665] (C₃₋₈)시클로알킬(C₀₋₁₀)알킬아미노카르보닐옥시,
- [0666] 헤테로아릴(C₀₋₁₀)알킬아미노카르보닐옥시,
- [0667] (C₃₋₈)헤테로시클로알킬(C₀₋₁₀)알킬아미노카르보닐옥시,
- [0668] C₁₋₁₀ 알킬아미노카르보닐C₀₋₁₀ 알킬,
- [0669] C₃₋₈ 시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬아미노카르보닐C₀₋₁₀ 알킬,
- [0670] 아릴 C₀₋₁₀ 알킬아미노카르보닐C₀₋₁₀ 알킬,
- [0671] 헤테로아릴 C₀₋₁₀ 알킬아미노카르보닐C₀₋₁₀ 알킬,
- [0672] (C₃₋₈)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬아미노카르보닐C₀₋₁₀ 알킬,
- [0673] C₁₋₁₀ 알킬 (옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
- [0674] C₃₋₈ 시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬 (옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
- [0675] 아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
- [0676] 헤테로아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
- [0677] (C₃₋₈)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
- [0678] -CO₂(C₀₋₁₀ 알킬),
- [0679] -(C₀₋₁₀ 알킬)CO₂H,
- [0680] 옥소 (=O),

- [0681] C_{1-10} 알킬S(O)₁₋₂,
- [0682] C_{1-10} 헤테로알킬 S(O)₁₋₂,
- [0683] (C_{3-8}) 시클로알킬S(O)₁₋₂,
- [0684] (C_{3-8}) 시클로헤테로알킬S(O)₁₋₂,
- [0685] 헤테로아릴S(O)₁₋₂,
- [0686] 아릴S(O)₁₋₂,
- [0687] C_{0-6} 알킬(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노,
- [0688] C_{1-10} 헤테로알킬(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노,
- [0689] (C_{3-8}) 시클로알킬(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노,
- [0690] (C_{3-8}) 시클로헤테로알킬(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노,
- [0691] 헤테로아릴(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노,
- [0692] 아릴(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노,
- [0693] $-SO_2N(C_{1-6}알킬)_{1-2}$,
- [0694] $-SO_2C_{1-6}알킬$,
- [0695] $-SO_2CF_3$,
- [0696] $-SO_2CF_2H$,
- [0697] 아미노,
- [0698] $(C_{0-10} 알킬)_{1-2}$ 아미노,
- [0699] $-(옥시)_{0-1}(카르보닐)_{0-1}N(C_{0-10} 알킬)_{1-2}$,
- [0700] 히드록시,
- [0701] $(C_{1-10} 알킬)OH$,
- [0702] C_{1-10} 알콕시,
- [0703] 시아노, 및
- [0704] C_{1-6} 할로알킬
- [0705]로부터 선택되고;
- [0706] R^4 는 0, 1, 2, 또는 3개의 R^5 치환기로 치환되고 각각의 R^5 치환기는 독립적으로 히드록시, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 알콕시, $(C_{1-10} 알킬)OH$, 할로젠, CO_2H ,
- [0707] $-(C_{0-6})알킬CN$, $-O(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OC_1-C_6$ 알킬, NO_2 , 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, $-N-C(O)O(C_{0-6})알킬$, C_{1-10} 알킬술포닐, C_{1-10} 헤테로알킬, 아릴, C_{3-8} 시클로알킬, 헤테로아릴, (C_{3-8}) 헤테로시클로알킬, C_{1-10} 헤테로알킬술포닐, 옥소 ($O=$), (C_{3-8}) 시클로알킬술포닐, (C_{3-8}) 시클로헤테로알킬술포닐, 헤테로아릴술포닐, 아릴술포닐, 아미노술포닐, $-SO_2N(C_{1-6}알킬)_{1-2}$, $-SO_2C_{1-6}알킬$, $-SO_2CF_3$,

$-\text{SO}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{C}_{1-10}$ 알킬술피닐, $-\text{O}_{(0-1)}(\text{C}_{1-10})$ 할로알킬, 아미노(C_{1-6} 알킬) $_{0-2}$ 및 NH_2 로부터 선택되고;

[0708] R^5 는 0, 1, 또는 2개의 R^6 치환기로 치환되고 각각의 R^6 치환기는 독립적으로 히드록시, (C_{1-6})알킬, (C_{1-6})알콕시, (C_{1-10} 알킬)OH, 할로젠, CO_2H ,

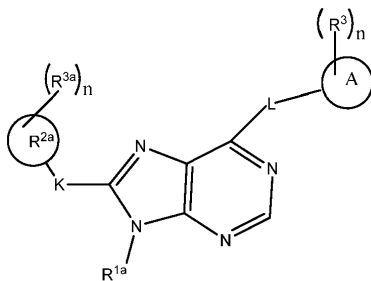
[0709] $-(\text{C}_{0-6})$ 알킬CN, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, $-(\text{C}=\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_6$ 알킬, NO_2 , 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, $-\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{0-6})$ 알킬, C_{1-10} 알킬술폰닐,

[0710] C_{1-10} 헤테로알킬술폰닐, 옥소 ($\text{O}=\text{}$), (C_{3-8}) 시클로알킬술폰닐, (C_{3-8}) 시클로헤테로알킬술폰닐, 헤테로아릴술폰닐, 아릴술폰닐, 아미노술폰닐, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $_{1-2}$, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 알킬,

[0711] $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{O}_{(0-1)}(\text{C}_{1-10})$ 할로알킬, 아미노(C_{1-6} 알킬) $_{0-2}$ 및 NH_2 로부터 선택된다.

[0712] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 포함한다.

[0713] <화학식 II>



[0714] 상기 식에서,
[0715]

[0716] R^{1a} 는 디플루오로에틸, 2-2-디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 및 2-2-2-트리플루오로에틸로부터 선택된다.

[0717] R^{2a} 는 독립적으로 피리미디닐, 피리디닐, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 피롤리디닐, 옥세타닐, 시클로헥실, 아제티디닐, 페닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 티아졸릴, 수소, 1H-피라졸로[3,4-b]피리디닐, 벤즈이미다졸릴, 시클로프로필, 시클로헥실, tert-부틸, 에틸, 메틸, 메틸프로필, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤즈이미다졸릴, 및 모르폴리닐로부터 선택되고;

[0718] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0719] A는 C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-8} 알킬, C_{3-12} 헤테로시클로알킬 C_{0-8} 알킬, 및 C_{6-12} 스피로시클릴이고;

[0720] L은 NH, 및 $\text{N}(\text{C}_{1-10}$ 알킬)로부터 선택되고;

[0721] K는 결합, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-$,

[0722] $-\text{O}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, 및 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 로부터 선택되고;

[0723] R^{3a} 는 독립적으로 메틸, 에틸, 메톡시, tert-부틸, 트리플루오로메틸,

[0724] 디메틸아미노, 페닐, 아미노, 클로로, 메틸술폰닐, 시아노, 히드록시이소프로필, 히드록시메틸, 플루오로, 시클로프로필, 메톡시메틸, 트리플루오로에틸, 및 메틸술폰닐로부터 선택되고, 여기서 R^{3a} 는 각각 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 R^4 치환기로 치환되고;

[0725] R^3 은 독립적으로

- [0726] C_{1-10} 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0727] C_{2-10} 알케닐(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0728] C_{1-10} 헤테로알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0729] 아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0730] C_{3-12} 시클로알킬C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0731] 헤테로아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0732] (C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0733] C₀₋₁₀ 알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0734] (C₁₋₁₀)헤테로알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0735] C_{3-12} 시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0736] 아릴 C₀₋₁₀알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0737] 헤테로아릴C₀₋₁₀알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0738] (C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬C₀₋₁₀알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,
- [0739] C_{1-10} 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
- [0740] C_{3-12} 시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬 (옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
- [0741] 헤테로아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
- [0742] (C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,
- [0743] -CO₂(C₀₋₁₀ 알킬),
- [0744] 옥소 (=O);
- [0745] C_{1-10} 알킬S(O)₁₋₂,
- [0746] 아릴S(O)₁₋₂,
- [0747] C₀₋₆ 알킬(아미노)₀₋₁S(O)₁₋₂아미노,
- [0748] 아미노,
- [0749] (C₀₋₁₀ 알킬)₁₋₂ 아미노,
- [0750] 히드록시,
- [0751] (C₁₋₁₀ 알킬)OH,
- [0752] C₀₋₁₀ 알킬알콕시,
- [0753] 시아노, 및
- [0754] C₁₋₆ 할로알킬
- [0755] 로부터 선택되고;
- [0756] 여기서 R³은 각각 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 R⁴ 치환기로 치환되고 각각의 R⁴는 독립적으로

- [0757] 할로젠,
- [0758] C_{1-10} 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁ C_{0-10} 알킬,
- [0759] 아릴 C_{0-10} 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁ C_{0-10} 알킬,
- [0760] C_{3-8} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁ C_{0-10} 알킬,
- [0761] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁ C_{0-10} 알킬,
- [0762] C_{3-8} 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁ C_{0-10} 알킬,
- [0763] C_{1-10} 알킬아미노카르보닐 C_{0-10} 알킬,
- [0764] 옥소 (=O),
- [0765] (C_{0-10} 알킬)₁₋₂ 아미노,
- [0766] 히드록시,
- [0767] (C_{1-10} 알킬)OH,
- [0768] C_{1-10} 알콕시,
- [0769] 시아노, 및
- [0770] C_{1-6} 할로알킬
- [0771]로부터 선택되고;
- [0772] 여기서 R^4 는 0, 1, 2, 또는 3개의 R^5 치환기로 치환되고 각각의 R^5 치환기는 히드록시, (C_{1-6})알킬, (C_{1-6})알콕시, (C_{1-10} 알킬)OH, 할로젠, CO_2H , $-(C_{0-6})$ 알킬CN, NO_2 , 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 옥소 (O=), $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ 할로알킬, 및 아미노(C_{1-6} 알킬)₀₋₂로부터 선택된다.
- [0773] 본 발명의 한 실시양태에서, A는 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 아자스피로[2.4]헵트-7-일, 시클로헥실, 아제파닐, 및 시클로펜틸로부터 선택된다. 이러한 실시양태의 변형에서, A는 피롤리디닐, 및 피페리디닐로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, A는 아제티디닐, 아자스피로[2.4]헵트-7-일, 시클로헥실, 아제파닐, 및 시클로펜틸로부터 선택된다.
- [0774] 본 발명의 한 실시양태에서, R^3 은 독립적으로 다음으로부터 선택되고: 한 실시양태에서, R^3 은 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 메톡시메틸, 메틸에틸, 2-메틸부텐-4-일, 2-메틸프로필, 1,3,4-옥사디아졸릴, 피리디닐, 이소퀴놀리닐, 시클로프로필메틸, 히드록시, 옥소 (=O), 디메틸아미노, tert-부틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 카르복시, tert-부틸카르복시, 플루오로에틸카르복시, 테트라히드로티오펜카르복시, 메틸프로필카르복시, 프로필카르복시, 에톡시카르보닐, 벤질카르복시, 2,2,-디메틸프로필카르복시, 메틸카르복시, 에틸카르복시, 메틸에틸카르복시, 시클로펜틸카르보닐, 시클로헥실카르복시, 시클로부틸카르보닐, 2,2,2-트리플루오로에틸카르복시, 스피로[2.4]헵트-1-일카르보닐, 스피로[2.5]옥트-1-일카르보닐, 벤질카르보닐, 이미다졸릴카르보닐, 에틸카르보닐, 메틸에틸카르보닐, 피페리디닐카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 시클로헥실카르보닐, 이소프로필카르보닐, 메틸카르보닐, 테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐, 옥사졸릴카르보닐, 시클로프로필카르보닐, 아제티디닐카르보닐, 시클로프로필아미노카르보닐, 테트라히드로푸라닐카르보닐, 이속사졸릴카르보닐, 트리아졸릴카르보닐, 티아디아졸릴카르보닐, 시클로부틸아미노카르보닐, 푸라닐메틸아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 피라졸릴카르보닐, 히드록시메틸, 에틸술폰, 메틸술폰, (시클로프로필메틸)아미노카르보닐, 아자비시클로[3.1.0]헥스-6-일카르보닐, 트리플루오로에틸아미노카르보닐, (테트라히드로티오펜메틸)아미노카르보닐, 메틸에틸아미노카르보닐, 시클로헥실아미노카르보닐, 에틸아미노카르보닐, (1,1,3,3-테트라메틸부틸)아미노카르보닐, 옥사졸릴카르보닐아미노, 비시클로[1.1.1]펜트-1-일카르보닐, 메틸아미노카르보닐, 페닐, 피리미디닐, 티에노[3,2-c]피리디닐, 모르폴리닐카르보닐, 부틸아미노카르보닐, 시아노, 아미노, 및 히드록시이소프로필로부터 선택되고; 여기서 R^3 은 각각 0, 1, 2,

3, 또는 4개의 치환기, R⁴로 치환된다.

[0775] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R⁴는 할로젠, 및 메틸이다.

[0776] 한 실시양태에서, R⁵는 독립적으로 히드록시, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)알콕시, (C₁₋₁₀ 알킬)OH, 할로젠, CO₂H, -(C₀₋₆)알킬CN, NO₂, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, C₁₋₁₀ 알킬술포닐, C₁₋₁₀ 헤테로알킬, 아릴, C₃₋₈ 시클로알킬, 헤테로아릴, (C₃₋₈)헤테로시클로알킬, 옥소 (O=), -O₍₀₋₁₎(C₁₋₁₀)할로알킬, 및 아미노(C₁₋₆알킬)₀₋₂로부터 선택된다.

[0777] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R⁵는 메틸, 에틸, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0778] 본 발명의 한 실시양태는 하기 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 그의 입체이성질체를 포함한다:

[0779] 시클로프로필(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메탄;

[0780] N-[1-(시클로프로필카르보닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

[0781] N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

[0782] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[1-(테트라히드로푸란-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

[0783] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[1-(테트라히드로푸란-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

[0784] (3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(2-(플루오로메틸)시클로프로필)메탄;

[0785] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-{1-[테트라히드로푸란-3-일카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;

[0786] 9-에틸-N-[1-(1-메틸-L-프롤릴)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

[0787] N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

[0788] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[1-(1,3-옥사졸-4-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

[0789] N-[1-(시클로프로필카르보닐)-4-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

[0790] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[4-메틸-1-(스피로[2.5]옥트-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

[0791] 9-에틸-N-[1-{[2-메틸시클로프로필]카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

[0792] N-[1-(시클로프로필카르보닐)-2-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

[0793] 4-{[3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로헥산올;

[0794] 9-에틸-N-{1-[테트라히드로푸란-3-일카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

[0795] 9-에틸-N-{1-[(3-메톡시시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

[0796] 9-에틸-8-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-N-{1-[(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;

[0797] N-{1-[(3,3-디플루오로시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민;

[0798] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[1-피리딘-2-일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;

[0799] 6-{[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;

[0800] 6-{[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-N-[1-시클로프로필에틸]-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;

[0801] 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-{1-[(3-메톡시시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;

- [0802] 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[1-(스피로[2.4]헵트-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0803] 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-{1-[(3-메톡시아제티딘-1-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;
- [0804] 8-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0805] N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0806] N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(3-플루오로-4-메톡시페녹시)-9H-퓨린-6-아민;
- [0807] 9-에틸-N-[1-{[3-플루오로피롤리딘-1-일]카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0808] N-부틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복스아미드;
- [0809] 메틸 N-{[3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}-2-메틸알라니네이트;
- [0810] 9-에틸-6-({1-[(3-메톡시아제티딘-1-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}아미노)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0811] 5-1-(시클로프로필메틸)-5-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피페리딘-2-온; 및
- [0812] N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(페닐에티닐)-9H-퓨린-6-아민.
- [0813] 이러한 실시양태의 변형에서, 하기 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 그의 그의 입체이성질체가 포함된다:
- [0814] 시클로프로필(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메탄논;
- [0815] N-[1-(시클로프로필카르보닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0816] (3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(-2-(플루오로메틸)시클로프로필)메탄논;
- [0817] N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0818] N-[1-(시클로프로필카르보닐)-4-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0819] 9-에틸-N-[1-{[2-메틸시클로프로필]카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0820] N-[1-(시클로프로필카르보닐)-2-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0821] 9-에틸-N-{1-[테트라히드로푸란-3-일카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0822] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[1-피리딘-2-일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0823] 6-{[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0824] 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-{1-[(3-메톡시시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;
- [0825] N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0826] N-부틸-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복스아미드; 및
- [0827] 메틸 N-{[3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}-2-메틸알라니네이트.
- [0828] 본 발명의 또 다른 실시양태에서 하기 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 그의 그의 입체이성질체가 포함된다:
- [0829] N-[1-(시클로프로필카르보닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0830] N-[1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;

- [0831] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[1-(테트라히드로푸란-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0832] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-{1-[테트라히드로푸란-3-일카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;
- [0833] 9-에틸-N-[1-(1-메틸-L-프롤릴)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0834] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[1-(1,3-옥사졸-4-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0835] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[4-메틸-1-(스피로[2.5]옥트-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0836] 4-{[3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로헥산올;
- [0837] 9-에틸-N-{1-[3-메톡시시클로부틸]카르보닐}피롤리딘-3-일}-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0838] 9-에틸-8-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-N-{1-[(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;
- [0839] N-{1-[(3,3-디플루오로시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0840] 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[1-피리딘-2-일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0841] 6-{[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0842] 6-{[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-N-[1-시클로프로필에틸]-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0843] 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-{1-[3-메톡시시클로부틸]카르보닐}피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;
- [0844] 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[1-(스피로[2.4]헵트-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민;
- [0845] 8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-{1-[3-메톡시아제티딘-1-일]카르보닐}피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민;
- [0846] 8-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6-아민;
- [0847] N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(3-플루오로-4-메톡시페녹시)-9H-퓨린-6-아민;
- [0848] 9-에틸-N-[1-{[3-플루오로피롤리딘-1-일]카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민;
- [0849] 9-에틸-6-({1-[3-메톡시아제티딘-1-일]카르보닐}피롤리딘-3-일)아미노}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드;
- [0850] 5-1-(시클로프로필메틸)-5-({[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피페리딘-2-온; 및
- [0851] N-[1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(페닐에티닐)-9H-퓨린-6-아민.
- [0852] 본 발명의 목적을 위한 "환자"는 인간 및 다른 동물, 특히 포유동물 및 다른 유기체를 포함한다. 따라서, 방법은 인간 요법 및 수의학적 적용 둘 다에 적용가능하다.
- [0853] "포유동물"은 인간 및 다른 포유동물을 의미한다.
- [0854] "치료 유효량"은 연구원, 의사, 또는 다른 임상에 의해 구해지는, 조직, 계통, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 약물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다.
- [0855] 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애와 연관된 징후 및 증상을 완화, 개선, 경감 또는 달리 감소시키는 것을 포함한다.
- [0856] 제약 조성물에서와 같은 용어 "조성물"은 활성 성분(들), 및 담체를 구성하는 불활성 성분(들) (제약상 허용되는 부형제)을 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 성분 중 임의의 2개 이상의 조합, 복합 또는 응집으로부터, 또는 성분 중 1개 이상의 해리로부터, 또는 성분 중 1개 이상의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포괄하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 혼합함으로써 제조된 임의의 조성물을 포괄한다.
- [0857] 용어 "임의로 치환된"은 "비치환 또는 치환된,"을 의미하고, 따라서 본원에 기재된 일반적 구조 화학식은 명시

된 임의의 치환기를 함유하는 화합물, 뿐만 아니라 임의의 치환기를 함유하지 않는 화합물을 포괄한다.

[0858] 각각의 가변기는 일반적 구조 화학식 정의 내에서 발생할 때마다 독립적으로 정의된다. 예를 들어, 아릴/헤테로아릴에 대해 1개 초과와 치환기가 존재하는 경우, 각각의 치환기는 각각의 경우에 독립적으로 선택되고, 각각의 치환기는 다른 것(들)과 동일하거나 상이할 수 있다. 또 다른 예로서, 기 $-(CR^3R^3)_2-$ 에 대해, 각 경우의 2개의 R^3 기는 동일하거나 상이할 수 있다. 명백하게 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된, 본 발명의 구체적 화합물 또는 본 발명의 화합물의 화학식에 대한 각각의 언급은 상기 화합물(들) 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 것으로 의도된다.

[0859] 광학 이성질체 - 부분입체이성질체 - 기하 이성질체 - 호변이성질체

[0860] 화학식 I의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유하고, 따라서 라세미체 및 라세미체 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 개별 부분입체이성질체로서 발생할 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 이러한 모든 이성질체 형태를, 단일 중 또는 이들의 혼합물로서 내포하도록 의도된다.

[0861] 본원에 기재된 화합물 중 일부는 올레핀계 이중 결합을 함유하고, 달리 명시되지 않는 한, E 및 Z 기하 이성질체를 둘 다 포함하도록 의도된다.

[0862] 본원에 기재된 일부 화합물은 다양한 수소 부착 지점을 갖도록 존재할 수 있고, 이는 호변이성질체로서 지칭된다. 이러한 예는 케토-에놀 호변이성질체로 공지된 케톤 및 그의 에놀 형태일 수 있다. 개별 호변이성질체 뿐만 아니라 그의 혼합물이 화학식 I의 화합물에 포괄된다.

[0863] 본 발명의 구체적 실시양태는 본원의 실시예의 대상 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0864] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 라세미체 및 라세미 혼합물, 거울상이성질체 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 개별 부분입체이성질체를 비롯한 "입체이성질체"로서 발생할 수 있다. 분자 상의 다양한 치환기의 성질에 따라 추가의 비대칭 중심이 존재할 수 있다. 각각의 이러한 비대칭 중심은 독립적으로 2개의 광학 이성질체를 생성할 것이고, 혼합물 및 순수하거나 부분적으로 정제된 화합물로서의 모든 가능한 광학 이성질체 및 부분입체이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명은 이들 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태를 내포하도록 의도된다. 키랄 탄소에 대한 결합이 본 발명의 화학식에서 직선으로 도시되는 경우, 키랄 탄소의 (R) 및 (S) 배위 둘 다, 및 이에 따른 거울상이성질체 둘 다 및 그의 혼합물이 화학식 I에 포괄된다는 것을 이해한다. 예를 들어, 화학식 I은 특정 입체화학 없이 화합물 부류의 구조를 나타낸다. 본 발명의 화합물이 1개의 키랄 중심을 함유하는 경우, 용어 "입체이성질체"는 거울상이성질체 둘 다 및 거울상이성질체의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물로 지칭되는 특정 50:50 혼합물을 포함한다.

[0865] 화학식 I의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성질체 형태 뿐만 아니라 그의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물이 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명은 모든 기하 및 위치 이성질체를 포괄한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우에, 시스- 및 트랜스-형태 둘 다 뿐만 아니라 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포괄된다.

[0866] 부분입체이성질체 혼합물은 그의 물리적 화학적 차이에 기반하여 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법, 예컨대 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 그의 개별 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 거울상이성질체 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔(Mosher) 산 클로라이드)과의 반응에 의해 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리하고, 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환 (예를 들어, 가수분해)시킴으로써 분리될 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물의 일부는 회전장애이성질체 (예를 들어, 치환된 비아릴)일 수 있고, 본 발명의 일부로서 간주된다. 거울상이성질체는 또한 키랄 HPLC 칼럼의 사용에 의해 분리될 수 있다.

[0867] 또한, 화학식 I의 화합물이 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있는 것이 가능하고, 이러한 모든 형태는 본 발명의 범위 내에 포괄된다. 또한, 예를 들어 화합물의 모든 케토-엔올 및 이민-엔아민 형태는 본 발명에 포함된다.

[0868] 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 (예를 들어, 기하 이성질체, 광학 이성질체 등) (화합물의 염,

용매화물, 에스테르 및 전구약물 뿐만 아니라 전구약물의 염, 용매화물 및 에스테르의 입체이성질체 포함), 예컨대 다양한 치환기 상의 비대칭 탄소로 인해 존재할 수 있는 입체이성질체, 예를 들어 거울상이성질체 형태 (심지어 비대칭 탄소의 부재 하에도 존재할 수 있음), 회전이성질체 형태, 회전장애이성질체 및 부분입체이성질체 형태가 본 발명의 범위 내에 고려되며, 마찬가지로 위치 이성질체 (예컨대 예를 들어, 4-피리딜 및 3-피리딜)가 고려된다. (예를 들어, 화학식 I의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우에, 시스- 및 트랜스-형태 둘 다 뿐만 아니라 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포괄됨. 또한, 예를 들어 화합물의 모든 케토-엔올 및 이민-엔아민 형태가 본 발명에 포함됨). 본 발명의 화합물의 개별 입체이성질체는, 예를 들어 다른 이성질체를 실질적으로 함유하지 않을 수 있거나, 또는 예를 들어 라세미체로서, 또는 모든 다른, 또는 다른 선택된 입체이성질체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 키랄 중심은 IUPAC 1974 권고에 의해 정의된 바와 같이 S 또는 R 배위를 가질 수 있다. 용어 "염", "용매화물", "에스테르", "전구약물" 등의 사용은 본 발명의 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 위치 이성질체, 라세미체 또는 전구약물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물에 동등하게 적용되는 것으로 의도된다.

[0869] 본원에서, 특정한 입체이성질체 화합물이 이성질체성 명칭 내에 "및"을 사용하여 명명된 경우, 예를 들어, (S 및 R)-tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 경우, "및"은 거울상이성질체의 라세미 혼합물을 나타낸다. 즉, 개별 거울상이성질체는 개별적으로 분리되지 않았다.

[0870] 이성질체 명명법이 "또는"을 포함하는 경우, 예를 들어 (S 또는 R)-tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 경우, "또는"은 라세미체의 개별 거울상이성질체로의 키랄 분해가 달성되었지만 특정 거울상이성질체의 실제 광학 활성은 결정되지 않았다는 것을 나타낸다.

[0871] 이들 부분입체이성질체의 독립적 합성 또는 그의 크로마토그래피 분리는 본원에 개시된 방법론의 적절한 변형에 의해 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 달성될 수 있다. 그의 절대 입체화학은, 필요한 경우에, 공지된 절대 배위의 비대칭 중심을 함유하는 시약을 사용하여 유도체화된 결정질 생성물 또는 결정질 중간체의 X선 결정학에 의해 결정될 수 있다. 원하는 경우에, 화합물의 라세미 혼합물을 개별 거울상이성질체가 분리되도록 분리할 수 있다. 분리는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법, 예컨대 화합물의 라세미 혼합물을 거울상이성질체적으로 순수한 화합물에 커플링시켜 부분입체이성질체 혼합물을 형성한 후, 개별 부분입체이성질체를 표준 방법, 예컨대 분별 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 분리하는 방법에 의해 수행될 수 있다. 커플링 반응은 종종 거울상이성질체적으로 순수한 산 또는 염기를 사용한 염의 형성이다. 이어서, 부분입체이성질체 유도체를 부가된 키랄 잔기의 절단에 의해 순수한 거울상이성질체로 전환시킬 수 있다. 또한, 관련 기술분야에 널리 공지되어 있는 방법인 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피 방법에 의해 화합물의 라세미 혼합물을 직접 분리할 수 있다. 대안적으로, 화합물의 임의의 거울상이성질체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해, 공지된 배위의 광학적으로 순수한 출발 물질 또는 시약을 사용한 입체선택적 합성에 의해 수득될 수 있다.

[0872] 염

[0873] 용어 "제약상 허용되는 염"은 무기 염기 및 유기 염기를 비롯한 제약상 허용되는 비독성 염기로부터 제조된 염을 지칭한다. 무기 염기로부터 유도된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2망가니즈 염, 제1망가니즈, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 특히 바람직하다. 제약상 허용되는 유기 비-독성 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 자연 발생 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등의 염을 포함한다.

[0874] 본 발명의 화합물이 염기성인 경우에, 염은 무기 및 유기 산을 비롯한 제약상 허용되는 비-독성 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 산은 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브로민화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 뮤신산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산 등을 포함한다. 시트르산, 브로민화수소산, 염산, 말레산, 인산, 황산, 및 타르타르산이 특히 바람직하다.

[0875] 달리 명시되지 않는 한, 화학식 I의 화합물, 그의 하위세트, 그의 실시양태 뿐만 아니라 특정 화합물에 대한 언급은 또한 제약상 허용되는 염을 포함하도록 의도된다는 것을 이해할 것이다.

- [0876] 또한, 본 발명의 화합물에 대한 결정질 형태 중 일부는 다형체로서 존재할 수 있으며, 모든 형태는 그 자체로 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0877] 본 발명의 화합물의 전구약물 및 용매화물이 또한 본원에서 고려된다. 전구약물에 대한 논의는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press]에 제공되어 있다. 용어 "전구약물"은 생체내에서 변환되어 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 생성하는 화합물 (예를 들어, 약물 전구체)을 의미한다. 변환은 다양한 메카니즘 (예를 들어, 대사 또는 화학적 과정)에 의해, 예컨대 예를 들어 혈액 중에서의 가수분해를 통해 일어날 수 있다. 전구약물의 사용에 대한 논의는 문헌 [T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되어 있다.
- [0878] 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 카르복실산 관능기를 함유하는 경우에, 전구약물은 산 기의 수소 원자를, 예를 들어 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_{12}) 알카노일옥시메틸, 4 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 1-(알카노일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐옥시메틸, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 3 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카르보닐)아미노메틸, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카르보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N- (C_1-C_2) 알킬아미노 (C_2-C_3) 알킬 (예컨대, β -디메틸아미노에틸), 카르바모일- (C_1-C_2) 알킬, N,N-디 (C_1-C_2) 알킬카르바모일- (C_1-C_2) 알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노 (C_2-C_3) 알킬 등과 같은 기로 대체시킴으로써 형성된 에스테르를 포함할 수 있다.
- [0879] 유사하게, 화학식 I의 화학식의 화합물이 알콜 관능기를 함유하는 경우에, 전구약물은 알콜 기의 수소 원자를 예를 들어 (C_1-C_6) 알카노일옥시메틸, 1- $((C_1-C_6)$ 알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1- $((C_1-C_6)$ 알카노일옥시)에틸, (C_1-C_6) 알콕시카르보닐옥시메틸, N- (C_1-C_6) 알콕시카르보닐아미노메틸, 숙시노일, (C_1-C_6) 알카노일, α -아미노 (C_1-C_4) 알카노일, 아릴아실 및 α -아미노아실, 또는 α -아미노아실- α -아미노아실 (여기서, 각각의 α -아미노아실 기는 자연 발생 L-아미노산, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)알킬)_2$ 또는 글리코실 (탄수화물의 헤미아세탈 형태의 히드록실 기의 제거로부터 생성된 라디칼)로부터 독립적으로 선택됨) 등과 같은 기로 대체함으로써 형성될 수 있다.
- [0880] 화학식 I의 화학식의 화합물에 아민 관능기가 혼입된 경우에, 전구약물은 아민 기의 수소 원자를 예를 들어 R-카르보닐, RO-카르보닐, NRR'-카르보닐 (여기서, R 및 R'는 각각 독립적으로 (C_1-C_{10}) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 벤질이거나, 또는 R-카르보닐은 천연 α -아미노아실 또는 천연 α -아미노아실임), $-C(OH)C(O)OY^1$ (여기서, Y^1 은 H, (C_1-C_6) 알킬 또는 벤질임), $-C(OY^2)Y^3$ (여기서, Y^2 는 (C_1-C_4) 알킬이고, Y^3 은 (C_1-C_6) 알킬, 카르복시 (C_1-C_6) 알킬, 아미노 (C_1-C_4) 알킬, 또는 모노-N- 또는 디-N,N- (C_1-C_6) 알킬아미노알킬임), $-C(Y^4)Y^5$ (여기서, Y^4 는 H 또는 메틸이고, Y^5 는 모노-N- 또는 디-N,N- (C_1-C_6) 알킬아미노 모르폴리노임), 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일 등과 같은 기로 대체함으로써 형성될 수 있다.
- [0881] 본 발명의 하나 이상의 화합물은 비용매화 형태, 뿐만 아니라 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과 용매화 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포괄하도록 의도된다. "용매화물"은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 비롯한 다양한 정도의 이온 및 공유 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리가능할 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 적합한 용매화물의 비제한적 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다. "수화물"은 용매 분자가 H_2O 인 용매화물이다.
- [0882] 본 발명의 하나 이상의 화합물은 임의로 용매화물로 전환될 수 있다. 용매화물의 제조는 일반적으로 공지되어 있다. 따라서, 예를 들어 문헌 [M. Caira et al., J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004)]에는 에틸

아세테이트 중에서의, 뿐만 아니라 물로부터의 항진균 플루코나졸의 용매화물의 제조가 기재되어 있다. 용매화물, 반응매화물, 수화물 등의 유사한 제조가 문헌 [E. C. van Tonder et al., AAPS PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004); 및 A. L. Bingham et al., Chem. Commun., 603-604 (2001)]에 기재되어 있다. 전형적인 비제한적 방법은 주위 온도보다 높은 온도에서 바람직한 양의 바람직한 용매 (유기 또는 물 또는 그의 혼합물) 중에 본 발명의 화합물을 용해시키고, 결정을 형성하기에 충분한 속도로 용액을 냉각시킨 다음, 표준 방법에 의해 단리시키는 것을 포함한다. 분석 기술, 예컨대 예를 들어 I. R. 분광분석법은 결정 중의 용매화물 (또는 수화물)로서의 용매 (또는 물)의 존재를 보여준다.

[0883] 표지된 화합물

[0884] 화학식 I의 화합물에서, 원자는 그의 천연 동위원소 존재비를 나타낼 수 있거나, 또는 원자 중 하나 이상은, 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 우세하게 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 특정한 동위원소로 인위적으로 농축될 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 수소 (H)의 다양한 동위원소 형태는 경수소 (^1H) 및 중수소 (^2H)를 포함한다. 경수소는 자연에서 발견되는 우세한 수소 동위원소이다. 중수소에 대한 농축은 특정의 치료 이점, 예컨대 생체내 반감기의 증가 또는 투여량 요건의 감소를 제공할 수 있거나, 또는 생물학적 샘플의 특성화를 위한 표준물질로서 유용한 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 I에 속하는 동위원소-농축된 화합물은 통상의 기술자에게 널리 공지된 통상의 기술에 의해, 또는 적절한 동위원소-농축된 시약 및/또는 중간체를 사용하여 본원의 반응식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 과도한 실험 없이 제조될 수 있다.

[0885] 추가로, 본 발명은 통상의 기술자에 의해 용이하게 구상될 수 있는 sp^3 궤도 탄소의 sp^3 Si로의 모든 적합한 대체가 화학식 I의 화합물에 포함되도록 의도된다.

[0886] 유용성

[0887] 본 발명의 화합물은 PI3K-델타에 대한 활성을 갖는다. 본 발명의 화합물은 생물학적 실시예에 기재된 검정을 이용하여 시험되었고, PI3K-델타의 억제제인 것으로 결정되었다. PI3K-델타 활성 및 화합물에 의한 그의 억제를 측정하는데 적합한 시험관내 검정은 관련 기술분야에 공지되어 있다. PI3K-델타를 측정하기 위한 시험관내 검정의 추가의 상세한 설명에 대해서는 본원의 생물학적 실시예를 참조한다. 암의 치료에서의 시험관내 효능의 측정을 위한 세포-기반 검정은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 또한, 검정은 본원에 제공된 생물학적 실시예에 기재되어 있다.

[0888] 암에 대한 적합한 생체내 모델은 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 전립선 선암종, 교모세포종, 폐 암종 및 흑색종에 대한 생체내 모델의 추가의 상세한 설명에 대해서는 WO 2012/037226으로 공개된 국제 특허 출원을 참조한다. 본원에 기재된 실시예, 뿐만 아니라 관련 기술분야에 개시된 바에 따라, 통상의 기술자는 본 발명의 화합물의 활성을 결정할 수 있다.

[0889] 화학식 I의 화합물은 하기 나열된 자가면역 장애, 염증성 질환 및 암을 비롯한 질환을 치료하는데 유용하다.

[0890] 암: 심장: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지원성 암종 (편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골성 파오종, 중피종; 위장: 식도 (편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, VIP 종), 소장 (선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 세관성 선종, 용모성 선종, 파오종, 평활근종); 비뇨생식관: 신장 (선암종, 윌름스 종양 [신모세포종], 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 (정상피종, 기형종, 배아성 암종, 기형암종, 용모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양, 지방종); 간: 간세포암 (간세포성 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 골: 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종 (골연골성 외골종), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막 (수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌 (성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배세포종 [송과체종], 다형성 교모세포종, 핍지교종, 슈반세포종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁 (자궁내막 암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 전-종양 자궁경부 이행성증), 난소 (난소 암종 [장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종], 과립-난포막 세포 종양, 세르톨리라이디히 세포 종

양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음부 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종 [배아성 황문근육종]), 난관 (암종); 혈액: 혈액 (골수성 백혈병 [급성 및 만성], 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종 [악성 림프종]; 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종.

[0891] 자가면역 질환: 하시모토 갑상선염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 굿패스처 증후군, 천포창, 수용체 자가면역 질환, 바세도우 질환 (그레이브스 질환), 중증 근무력증, 인슐린 저항성 질환, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 혈소판감소성 자반증, 자가면역 뇌척수염, 류마티즘, 류마티스 관절염, 경피증, 혼합 결합 조직 질환, 다발근염, 악성 빈혈, 특발성 에디슨병, 일부 유형의 불임, 사구체신염, 수포성 천포창, 쇼그렌 증후군, 일부 유형의 당뇨병, 아드레날린성 작용제 내성, 만성 활성 간염, 원발성 담즙성 간경변증, 내분비 부전, 백반증, 혈관염, 심장 수술후 증후군, 두드러기, 아토피성 피부염 및 다발성 경화증, 자가면역 다선성 질환 (자가면역 다선성 증후군으로도 공지됨), 자가면역 탈모증; 악성 빈혈; 백반증; 자가면역 뇌하수체저하증 및 길랑-바레 증후군.

[0892] 염증성 질환: 천식, 알레르기성 비염, 건선, 염증성 관절염, 류마티스 관절염, 건선성 관절염 또는 골관절염, 과민성 장 증후군, 궤양성 결장염, 크론병, 호흡기 알레르기 (천식, 고조열, 알레르기성 비염) 또는 피부 알레르기, 경피증, 균상 식육종, 급성 염증 반응 (예컨대 급성 호흡 곤란 증후군 및 허혈/재관류 손상), 피부근염, 원형 탈모증, 만성 광선 피부염, 습진, 베체트병, 수장종저 농포증, 괴저성 농포증, 세자리 증후군, 아토피성 피부염, 전신 경화증, 및 반상경피증.

[0893] 중추 신경계 장애: 다발성 경화증, 정신분열증

[0894] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 PI3K-델타를 유효량의 본원에 개시된 바와 같은 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 PI3K-델타를 억제하는 방법을 제공한다.

[0895] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PI3K-알파와 비교하여 선택적 PI3K-델타 억제제이다. 소정의 화합물에 대한 PI3K-델타 억제의 상대적 선택성의 결정은 (PI3K-알파 IC₅₀ 값/PI3K-델타 IC₅₀ 값)의 상대비로서 정의되며, 적어도 2이다. 또 다른 실시양태에서, 소정의 화합물에 대해, (PI3K-알파 IC₅₀ 값/PI3K-델타 IC₅₀ 값)의 상대비는 적어도 4이다.

[0896] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 PI3K-델타 조절된 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는, PI3K-델타 조절된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0897] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 PI3K-델타에 의해 매개되는 암 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는, PI3K-델타에 의해 매개되는 암 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0898] 본 발명의 화합물은 또한 본원에 기재된 질환을 비롯한 생물학적 과정에서의 PI3K-델타의 생체내 역할을 연구하기 위한 생체내 PI3K-델타의 억제제로서 유용하다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 조성물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 생체내에서 PI3K-델타를 억제하는 방법을 포함한다.

[0899] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 PI3K-델타 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, PI3K-델타 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 이러한 질환은 천식 및 류마티스 관절염을 포함한다.

[0900] 본 발명의 또 다른 측면은 PI3K-델타 매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

[0901] 용량 범위

[0902] 화학식 I의 화합물의 예방적 또는 치료적 용량의 크기는 물론 치료되는 상태의 특성 및 중증도, 및 화학식 I의 특정 화합물 및 그의 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 이는 또한 개별 환자의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합 및 반응을 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 1일 용량은 포유동물의 체중 킬로그램당 약 0.001 밀리그램의 활성제 (mg/kg) 내지 약 100 mg/kg, 전형적으로 kg당 0.01 mg 내지 약 10 mg이다. 다른 한편으로는, 일부 경우에서 이들 한계를 벗어난 투여량을 사용하는 것이 필요할 수 있다.

- [0903] 담체 물질과 조합하여 단일 투여 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 인간의 경구 투여를 위해 의도된 제제는 적절하고 편리한 양의 담체 물질과 배합된 활성제 0.01 mg 내지 10 g을 함유할 수 있고 이는 총 조성물의 약 5 내지 약 99.95 퍼센트까지 달라질 수 있다. 투여 단위 형태는 일반적으로 약 0.1 mg 내지 약 0.4 g, 전형적으로 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400mg, 또는 500 mg의 활성 성분을 함유할 것이다.
- [0904] 고정 용량으로 제제화되는 경우, 이러한 조합 제품은 상기 기재된 투여량 범위 내의 본 발명의 화합물 및 다른 제약상 허용되는 작용제(들)을 사용한다 (조합 제제가 부적절한 경우).
- [0905] 최종 투여 요법은 약물의 작용을 변형시키는 다양한 요인, 예를 들어 작용제의 비활성, 질환 상태의 동일성 및 중증도, 환자의 반응성, 환자의 연령, 상태, 체중, 성별 및 식이, 및 임의의 감염의 중증도를 고려하여, 우수한 의료 행위의 관점에서 담당의에 의해 결정될 것이다. 고려할 수 있는 추가의 요인은 투여 시간 및 빈도, 약물 조합, 반응 감수성 및 요법에 대한 관용성/반응을 포함한다. 본원에 언급된 임의의 제제를 수반하는 치료에 적절한 투여량의 추가의 정밀화는, 특히 개시된 투여량 정보 및 검정, 뿐만 아니라 인간 임상 시험에서 관찰된 약동학적 데이터에 비추어, 과도한 실험 없이, 숙련된 진료의에 의해 일상적으로 수행된다. 적절한 투여량은 용량 반응 데이터와 함께 체액 또는 기타 샘플 내의 작용제의 농도를 결정하기 위한 확립된 검정의 사용을 통해 확인될 수 있다.
- [0906] 투여 빈도는 작용제의 약동학적 파라미터 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 투여량 및 투여는 충분한 수준의 활성 모이머를 제공하거나 또는 목적 효과를 유지하도록 조정된다. 따라서, 제약 조성물은, 작용제의 목적하는 최소 수준을 유지하는데 필요한 바에 따라 단일 용량, 다중 이산 용량, 연속 주입, 지속 방출 데포, 또는 그의 조합으로 투여될 수 있다. 단기-작용 제약 조성물 (즉, 짧은 반감기)은 1일 1회 또는 1일 1회 초과 (예를 들어, 1일 2, 3 또는 4회)로 투여될 수 있다. 장기 작용 제약 조성물은 3일 내지 4일마다, 매주 또는 2주마다 1회 투여될 수 있다. 펌프, 예컨대 피하, 복강내 또는 경막하 펌프가 연속 주입에 바람직할 수 있다.
- [0907] 제약 조성물
- [0908] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 I의 화합물과 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 임의의 프로스타노이드 매개 질환의 치료를 위해, 화학식 I의 화합물은 통상의 제약상 허용되는 비독성 담체, 아조반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 비경구로 또는 직장으로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 비경구는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 온혈 동물, 예컨대 마우스, 래트, 말, 소, 양, 개, 고양이의 치료 이외에도, 본 발명의 화합물은 인간의 치료에 유효하다.
- [0909] 활성 성분을 함유하는 제약 조성물은 경구 사용에 적합한 형태, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르일 수 있다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 제약 조성물의 제조를 위해 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 또는 이들은 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시키고, 이로써 보다 장기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 이들은 또한 제어 방출을 위한 삼투성 치료 정제의 형성을 위해 미국 특허 4,256,108; 4,166,452; 및 4,265,874에 기재된 기술에 의해 코팅될 수 있다.
- [0910] 경구 사용을 위한 제제는 또한, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 수산화성 용매, 예컨대 프로필렌 글리콜, PEG 및 에탄올, 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀, 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.
- [0911] 수성 현탁액은 활성 물질을 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리

비닐피롤리돈, 트라가칸트 겜 및 아카시아 겜이며; 분산제 또는 습윤제는 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 레시틴, 또는 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어 에틸, 또는 n-프로필, p-히드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스, 사카린 또는 아스파르탐을 함유할 수 있다.

[0912] 유성 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예를 들어 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일 중에, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액상 파라핀 중에 현탁시킴으로써 제제화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대 상기 기재된 것들, 및 향미제를 첨가하여 맛우수한 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 항산화제, 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0913] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 하나 이상의 보존제와 혼합하여 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기에 이미 언급된 것들로 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0914] 본 발명의 제약 조성물은 또한 수중유 에멀전 형태일 수 있다. 유성 상은 식물성 오일, 예를 들어 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 또는 미네랄 오일, 예를 들어 액상 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다.

[0915] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스로 제제화할 수 있다. 또한, 이러한 제제는 완화제, 보존제, 및 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다. 제약 조성물은 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 관련 기술분야에 공지된 바에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 비-독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄 디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 공용매, 예컨대 에탄올, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 또한 사용될 수 있다. 추가로, 멸균된 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 완화성 고정 오일이 사용될 수 있다. 추가로, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에 유용하다.

[0916] 흡입 투여를 위한 투여 형태는 편리하게는 에어로졸 또는 건조 분말로서 제제화될 수 있다. 흡입 투여를 위해 적합한 및/또는 적합화된 조성물에 대해, 활성 물질이 입자-크기-감소된 형태인 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 크기-감소된 형태는 마이크로화에 의해 수득되거나 또는 수득가능하다.

[0917] 한 실시양태에서, 의약 제제는 각각의 작동시에 계량된 용량의 의약을 방출하는 가압 계량 용량 흡입기 (pMDI)의 사용에 적합화된다. pMDI를 위한 제제는 할로겐화 탄화수소 추진제 중의 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. pMDI에 사용되는 추진제의 유형은 히드로플루오로카본 (HFC)으로도 공지된 히드로플루오로알칸 (HFA)으로 옮겨가고 있다. 특히, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 (HFA 134a) 및 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 (HFA 227)이 현재 시판되는 몇몇 제약 흡입 제품에 사용된다. 조성물은 흡입 용도를 위한 다른 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 에탄올, 올레산, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함할 수 있다.

[0918] 가압 MDI는 전형적으로 2개의 구성요소를 갖는다. 첫번째로, 약물 입자가 압력 하에 현탁액 또는 용액 형태로 보관되는 캐니스터 구성요소가 있다. 두번째로, 캐니스터를 수송하고 작동시키기 위해 사용되는 용기 구성요소가 있다. 전형적으로, 캐니스터는 다중 용량의 제제를 함유하지만, 단일 용량 캐니스터 또한 가능하다. 캐니스터 구성요소는 전형적으로 캐니스터의 내용물이 배출될 수 있는 밸브 유출구를 포함한다. 에어로졸 의약품은, 그가 용기 구성요소 내로 밀려 들어가도록 캐니스터 구성요소에 힘을 가하여 밸브 유출구를 개방하고 의약 입자가 밸브 유출구로부터 용기 구성요소로 운반되고 용기의 유출구로부터 배출되도록 함으로써 pMDI로부터 분배된다. 캐니스터로부터 배출되면, 의약 입자는 "원자화"되어, 에어로졸을 형성한다. 의약 입자가 환자의 호흡 호

름에 동반되고 폐로 운반되도록, 환자가 에어로졸화 의약의 배출을 환자의 흡입으로 조정하는 것이 의도된다. 전형적으로, pMDI는 캐니스터의 내용물에 압력을 가하고 용기 구성요소의 유출구로부터 의약 입자가 나오게 하기 위해 추진제를 사용한다. pMDI에서, 제제는 액체 또는 현탁액 형태로 제공되고, 추진제와 함께 용기 내에 존재한다. 추진제는 다양한 형태를 가질 수 있다. 예를 들어, 추진제는 압축된 가스 또는 액화 가스를 포함할 수 있다.

[0919] 또 다른 실시양태에서, 의약 제제는 건조 분말 흡입기 (DPI)의 사용에 적합화된다. DPI에서 사용되기에 적합한 흡입 조성물은 전형적으로 활성 성분의 입자 및 제약상 허용되는 담체의 입자를 포함한다. 활성 물질의 입자 크기는 약 0.1 μm 내지 약 10 μm 로 달라질 수 있지만; 원위 폐로의 효과적인 전달을 위해서는, 활성제 입자의 95 퍼센트 이상이 5 μm 이하이다. 각각의 활성제는 0.01 - 99%의 농도로 존재할 수 있다. 그러나, 전형적으로 각각의 활성제는 조성물의 총 중량의 약 0.05 내지 50%의 농도로, 보다 전형적으로 약 0.2 - 20%의 농도로 존재한다.

[0920] 상기에 언급된 바와 같이, 활성 성분 이외에도, 흡입성 분말은 바람직하게는 흡입용으로 허용되는 임의의 약리학적 불활성 물질 또는 물질의 조합물로 구성될 수 있는 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 유리하게는, 담체 입자는 하나 이상의 결정질 당으로 구성되고; 담체 입자는 하나 이상의 당 알콜 또는 폴리올로 구성될 수 있다. 바람직하게는, 담체 입자는 텍스트로스 또는 락토스, 특히 락토스의 입자이다. 통상의 건조 분말 흡입기, 예를 들어 한디할러(Handihaler), 로토헤러(Rotohaller), 디스크할러(Diskhaller), 트위스트할러(Twisthaller) 및 터보할러(Turbohaller)를 이용하는 본 발명의 실시양태에서, 담체 입자의 입자 크기는 약 10 마이크로미터 내지 약 1000 마이크로미터의 범위일 수 있다. 특정의 이들 실시양태에서, 담체 입자의 입자 크기는 약 20 마이크로미터 내지 약 120 마이크로미터의 범위일 수 있다. 특정의 다른 실시양태에서, 담체 입자의 90 중량% 이상의 크기가 1000 마이크로미터 미만이고, 바람직하게는 60 마이크로미터 내지 1000 마이크로미터 사이에 있다. 이들 담체 입자의 상대적으로 큰 크기는 우수한 흐름 및 동반 특징을 제공한다. 존재하는 경우에, 담체 입자의 양은 일반적으로, 분말의 총 중량을 기준으로 하여 95 중량% 이하, 예를 들어 90 중량% 이하, 유리하게는 80 중량% 이하, 바람직하게는 50 중량% 이하이다. 존재하는 경우에, 임의의 미세 부형제 물질의 양은 분말의 총 중량을 기준으로 하여 50 중량% 이하, 유리하게는 30 중량% 이하, 특히 20 중량% 이하일 수 있다. 분말은 임의로 성능개질제, 예컨대 L-류신 또는 또 다른 아미노산, 및/또는 스테아르산마그네슘 또는 스테아르산칼슘과 같은 스테아르산의 금속 염을 함유할 수 있다.

[0921] 화학식 I의 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약물을, 주위 온도에서 고체이지만 직장 온도에서는 액체이고 따라서 직장에서 용융되어 약물을 방출시키는 적합한 비-자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0922] 국소 용도를 위해, 화학식 I의 화합물을 함유하는 크림, 연고, 겔, 용액 또는 현탁액, 등이 사용된다. (이 적용의 목적을 위해, 국소 적용은 구강 세정제 및 가글을 포함할 것임). 국소 제제는 일반적으로 제약 담체, 공용매, 유화제, 침투 증진제, 보존제 시스템 및 연화제를 포함할 수 있다.

[0923] 기타 약물과의 조합

[0924] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 항염증 또는 항과다증식 특성을 갖거나 염증, 면역-반응 장애 또는 과다증식성 장애 (예를 들어, 암)의 치료에 유용한 하나 이상의 다른 치료제와 함께 제약 조합 제제로 또는 조합 요법으로서의 투여 요법으로 조합된다. 제약 조합 제제 또는 투여 요법의 다른 치료제는 바람직하게는 서로에게 불리한 영향을 미치지 않도록 화학식 I의 화합물에 대한 상보적 활성을 갖는다. 이러한 작용제는 적합하게는 의도된 목적에 유효한 양으로 조합되어 제공된다.

[0925] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 전구약물은 PI3K델타 매개 질환의 치료 및 예방을 위한 하나 이상의 다른 치료제와 공동-투여될 수 있다. 따라서, 또 다른 측면에서 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 다른 치료제를 포함하는, PI3K델타 매개 질환을 치료하기 위한 제약 조성물을 제공한다.

[0926] 예를 들어 한 실시양태에서, 염증성 질환 류마티스 관절염, 건선, 염증성 장 질환, COPD, 천식 및 알레르기성 비염의 치료를 위해, 화학식 I의 화합물은 다른 치료제, 예컨대: (1) TNF- α 억제제, 예컨대 레미케이드(Remicade)® 및 엔브렐(Enbrel)®; (2) 비-선택적 COX-I/COX-2 억제제 (예컨대 피록시캄, 디클로페낙, 프로피온산 예컨대 나프록센, 플루비프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜 및 이부프로펜, 페나메이트 예컨대 메페난산, 인도메타신, 숀리단, 아파존, 피라졸론 예컨대 페닐부타존, 살리실레이트 예컨대 아스피린); (3) COX-2 억제제

(예컨대 펠록시캄, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브 및 에토리콕시브); (4) 류마티스 관절염의 치료를 위한 기타 작용제, 예를 들어 저용량 메토타렉세이트, 레플루노미드, 시클레소니드, 히드록시클로로퀸, d-페니실라민, 아우라노핀 또는 비경구 또는 경구 금; (5) 류코트리엔 생합성 억제제, 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제 또는 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제 예컨대 질류톤; (6) LTD4 수용체 길항제 예컨대 자피르루카스트, 몬테루카스트 및 프란루카스트; (7) PDE4 억제제 예컨대 로플루밀라스트; (8) 항히스타민성 H1 수용체 길항제 예컨대 세티리진, 로라타딘, 데스로라타딘, 펙소페나딘, 아스테미졸, 아젤라스틴, 및 클로르페니라민; (9) $\alpha 1$ - 및 $\alpha 2$ -아드레날린수용체 효능제 혈관수축제 교감신경 흥분제, 예컨대 프로필렉세드린, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도에페드린, 나파졸린 히드로클로라이드, 옥시메타졸린 히드로클로라이드, 테트라히드로졸린 히드로클로라이드, 크실로메타졸린 히드로클로라이드, 및 에틸노르에피네프린 히드로클로라이드; (10) 항콜린제 예컨대 이프라트로피움 브로마이드, 티오프로피움 브로마이드, 옥시트로피움 브로마이드, 아클리니움 브로마이드, 글리코피롤레이트, 피렌제핀, 및 텔렌제핀; (11) β -아드레날린수용체 효능제 예컨대 메타프로테레놀, 이소프로테레놀, 이소프레날린, 알부테롤, 살부타몰, 포르모테롤, 살메테롤, 테르부탈린, 오르시프레날린, 비테롤 메실레이트, 및 피르부테롤, 또는 메틸크산탄린, 예를 들어 테오필린 및 아미노필린, 소듐 크로모글리케이트; (12) 인슐린-유사 성장 인자 유형 I (IGF-1) 모방제; (13) 전신 부작용이 감소된 흡입용 글루코코르티코이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 플루니솔리드, 트리암시놀론 아세토니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드 및 모메타손 푸로에이트와 조합될 수 있다.

[0927] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 전구약물은 단독으로, 또는 과다증식성 장애 (예를 들어, 암)의 치료를 위한 다른 치료제, 예를 들어 표준 화학치료 요법, 및 항-CD20 모노클로날 항체, 리툭시맙, 벤다무스틴, 오파투무맙, 플루다라빈, 레날리도미드 및/또는 보르테조미프와 조합되어 사용될 수 있다.

[0928] 조합 요법은 동시 또는 순차 요법으로서 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우에, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 조합 투여는 개별 제제 또는 단일 제약 제제를 사용하는 공동투여, 및 임의의 순서로의 연속 투여를 포함하고, 여기서 바람직하게는 둘 다의 (또는 모든) 활성제가 이들의 생물학적 활성을 동시에 발휘하는 기간이 존재한다.

[0929] 반응식 및 실시예

[0930] 본원에 사용된 약어는 하기 표의 의미를 갖는다. 하기 표에 없는 약어는 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 통상적으로 사용되는 그의 의미를 갖는다.

[0931]

화합물 제조의 설명에 사용된 약어

BAST	비스(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라이드
Boc	<i>tert</i> -부톡시카르바메이트
BSA	N-(트리메틸실릴)아세트이미데이트
DBU	1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
DCM	디클로로메탄
DIEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMF	디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드
EDC·HCl	N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
EI	전자 이온화
EtOAc	에틸 아세테이트
HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸로[4,5- <i>b</i>]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
HOBT	1-히드록시벤조트리아졸 수화물
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
i-PrOH	이소프로판올
LC/MS	질량 분광계와 커플링된 액체 크로마토그래피
LDA	리튬 디이소프로필아미드
MeCN	아세토니트릴
MeOH	메탄올
MS	질량 스펙트럼 (데이터)
NMP	N-메틸피롤리돈
NMR	핵 자기 공명 (데이터)
Pd(dppf)	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)

[0932]

PE	석유 에테르
RT	실온
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
t-BuOH	<i>tert</i> -부탄올
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
TLC	박층 크로마토그래피

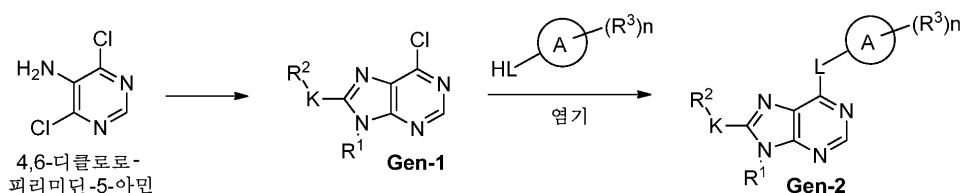
[0933]

[0934]

일반적 합성 반응식

[0935]

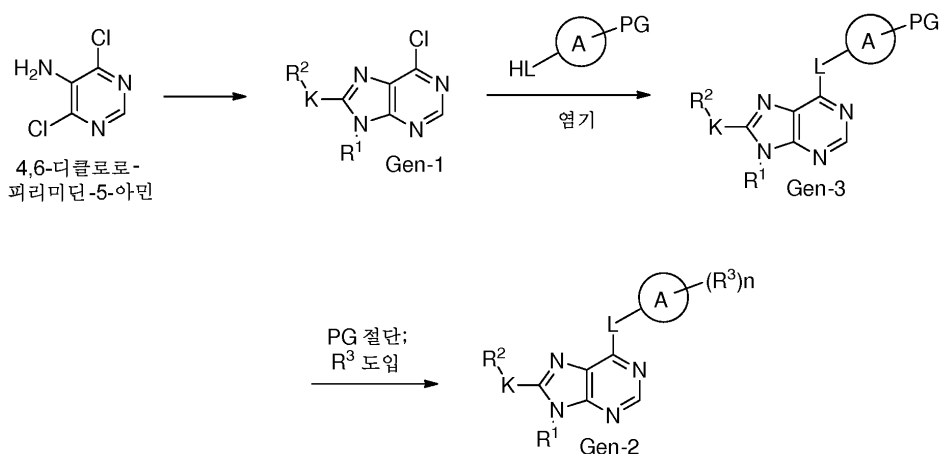
몇몇 합성 경로가 본원에 기재된 화합물의 합성에 사용되었다. 한가지 접근법에서, 4,6-디클로로피리미딘-5-아민에 아민 (예를 들어 R^1-NH_2)을 첨가하고, 이어서 고리화하여 통상의 중간체 Gen-1을 제조하였다. 예를 들어, 알데히드를 사용한 산화성 고리화로 상응하는 퓨린을 수득한다. 이어서, Gen-1에 적절한 아민 친핵체를 첨가하여 Gen-2를 제조하였다. 예를 들어, 치환된 아미노피롤리딘과의 반응으로 A 고리가 피롤리딘인 상응하는 화합물을 수득한다.



[0936]

[0937]

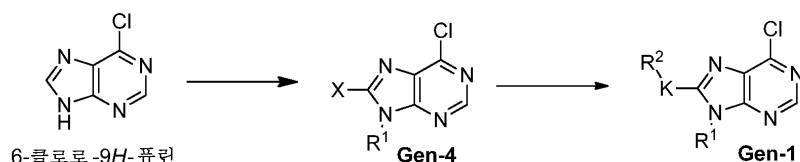
경우에 따라, 보호기를 보유하는 고리 A를 구조 내로 혼입시켜 중간체, 예컨대 Gen-3을 형성하였다. 보호기를 제거하고, 다양한 R³을 사용하여 관능화시켜 최종 화합물 (지정된 Gen-2)에 도달하였다. 예를 들어, 묽은 산으로 처리하여 Boc 보호기를 제거할 수 있다.



[0938]

[0939]

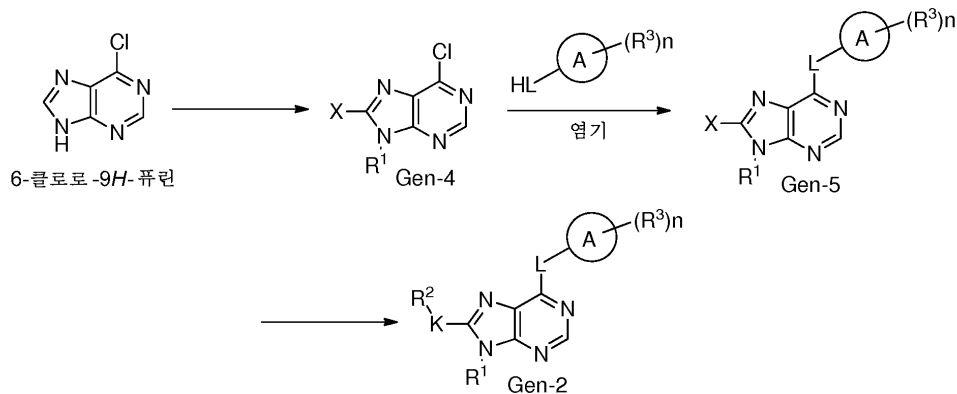
또 다른 접근법에서, 6-클로로-9H-퓨린을 알킬 할라이드를 사용하여 알킬화시키고, 이어서 퓨린의 2-위치의 할로젠화 (X = Cl, I)를 통해 Gen-4를 제조하였다. 이어서, Gen-4의 보론산 에스테르와의 교차-커플링, 예를 들어 스즈키 커플링을 통해 Gen-1을 제조하였다. 경우에 따라, 이어서 Gen-4에 친핵체 (예를 들어 상응하는 2-아미노퓨린을 형성하기 위한 아민)를 첨가하여 Gen-1을 제조하였다. 이어서, Gen-1을 상기 기재된 2가지 접근법 중 어느 하나에 의해 Gen-2로 제조하였다.



[0940]

[0941]

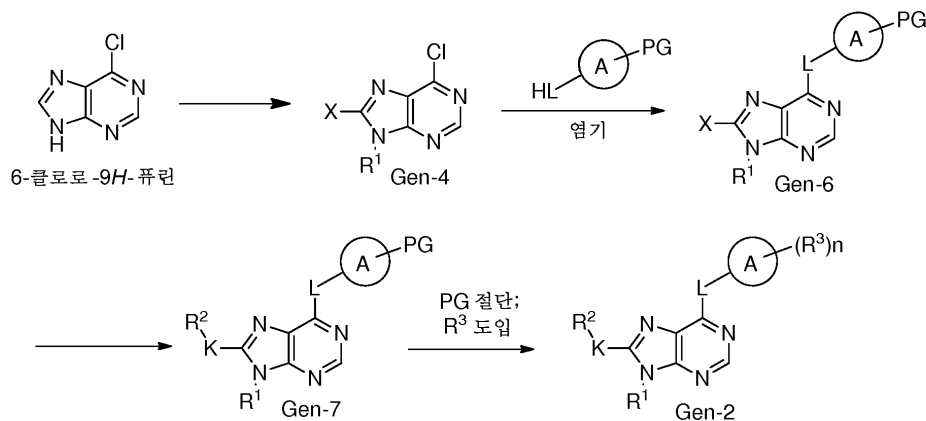
또 다른 접근법에서, Gen-4에 적절한 아민 친핵체를 첨가하여 Gen-5를 제조하였다. 이어서, Gen-5의 보론산 에스테르와의 교차-커플링, 예를 들어 스즈키 커플링을 통해 Gen-2를 제조하였다. 경우에 따라, Gen-4에 친핵체를 첨가하여 Gen-2를 제조하였다. 예를 들어 아민의 첨가는 상응하는 2-아미노퓨린을 형성할 것이다.



[0942]

[0943]

유사한 접근법에서, 보호기를 보유하는 고리 A를 구조 내로 혼입시켜 중간체, 예컨대 Gen-6을 형성하였다. 이어서, Gen-6의 보론산 에스테르와의 교차-커플링, 예를 들어 스즈키 커플링을 통해 중간체 Gen-7을 제조하였다. 경우에 따라, Gen-6에 친핵체 (예를 들어 상응하는 2-아미노퓨린을 형성하기 위한 아민)를 첨가하여 Gen-7을 제조하였다. 상기 기재된 것과 유사한 방식으로 보호기를 제거하고, 다양한 R³을 사용하여 관능화시켜 Gen-2에 도달하였다.



[0944]

[0945]

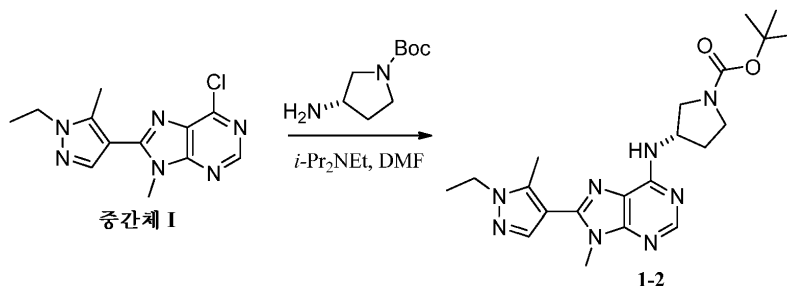
이들 일반적 합성 접근법의 실시예는 본원 내의 몇몇 실시예의 합성의 설명에서 찾아볼 수 있다.

[0946]

표 1의 화합물 실시예

[0947]

실시예 1: 화합물 1-2의 제조.



[0948]

[0949]

DMF 18 mL 중 중간체 I¹ (6-클로로-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린; 500 mg, 1.8 mmol)의 용액에 *i*-Pr₂NEt (0.80 mL, 4.6 mmol) 및 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.34 mL, 1.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 60℃에서 18시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석은 목적 생성물로의 불완전한 전환을 나타내었다. 이 혼합물에 추가의 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 0.2 mL 및 *i*-Pr₂NEt 0.40 mL를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 추가로 2일 동안 가열하고, 이

어서 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. SiO₂ 상에서 크로마토그래피 (DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1-2)를 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆)

δ 8.19 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.72 (s, 3H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.35 – 3.18 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.20 – 2.05 (m, 1H), 2.04 – 1.90 (m, 1H), 1.38 – 1.33 (m, 9H), 1.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H);² MS (EI) 계산치 C₂₁H₃₁N₈O₂ [M+H]⁺, 427; 실측치 427.

[0950]

[0951]

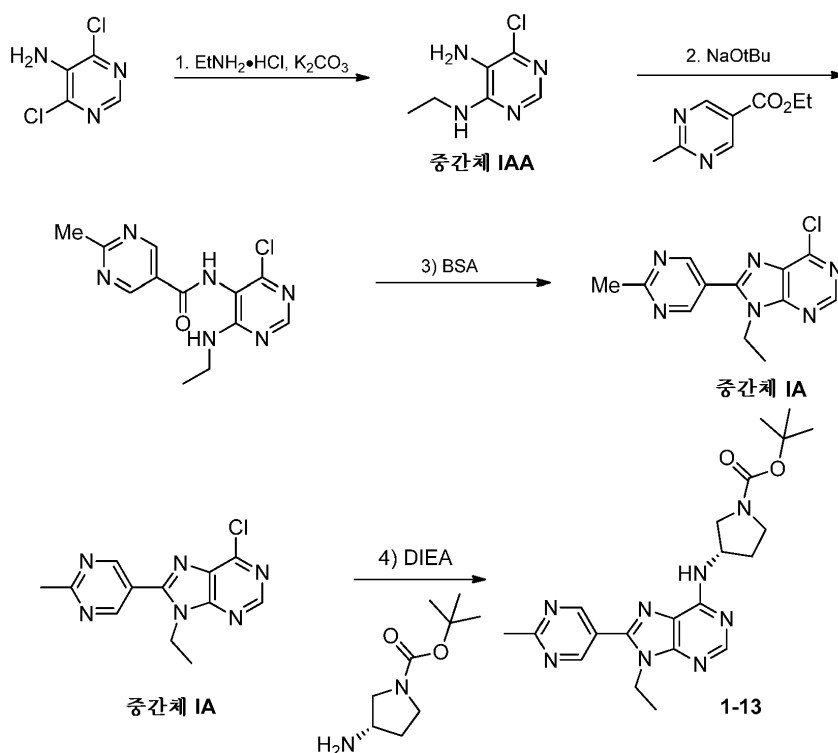
¹중간체 I; 6-클로로-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린 및 관련된 6-클로로퓨린의 제조에 대해서는 암의 치료를 위한 PI3k-델타의 억제제로서의 헤테로시클릴-치환된 퓨린 유도체의 제조를 참조한다. PCT 국제 출원 (2012); WO 2012/037226 (Patrick, Kearney).

[0952]

²청구된 다수의 화합물은 실온에서 용액 중의 회전이성질체의 혼합물로서 존재하며, 이는 ¹H-NMR 분광법에 의한 그의 분석을 곤란하게 한다. 이들 경우에, 개별 회전이성질체 피크를 기재하기보다는, 회전이성질체 둘 다로부터의 신호를 포괄하는 범위의 다중선으로서 피크 이동을 나열하였다.

[0953]

실시예 1A: 화합물 1-13의 제조.



[0954]

[0955]

단계 1: 6-클로로-N⁴-에틸피리미딘-4,5-디아민 (중간체 IAA)의 제조.

[0956]

에탄올 (100 mL) 중 4,6-디클로로피리미딘-5-아민 (20.0 g, 122 mmol), 에탄아민 히드록로라이드 (19.9 g, 243 mmol), 및 탄산칼륨 (50.7 g, 367 mmol)의 혼합물을 39시간 동안 50℃로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 그 후에 이를 DCM (750 mL)으로 희석하고, 여과하였다. 필터 케이크를 DCM (250 mL)으로 세척하였다. 합한 여과물을 농축 건조시켜 6-클로로-N⁴-에틸피리미딘-4,5-디아민 (중간체 1AA)을 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 $C_6H_{10}ClN_4$ $[M+H]^+$: 173; 실측치: 173.

단계 2: N-(4-클로로-6-(에틸아미노)피리미딘-5-일)-2-메틸피리미딘-5-카르복사미드의 제조.

실온에서 디메틸 에테르 50 mL 중 6-클로로-N⁴-에틸피리미딘-4,5-디아민 (16 g, 91 mmol) 및 에틸-2-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (15 g, 90 mmol)의 혼합물에, 디메틸 에테르 (25 mL) 중 소듐 tert-부톡사이드 (9.1 g, 92 mmol)의 슬러리를 1분의 기간에 걸쳐 첨가하였다 (반응물 내부 온도가 43°C로 상승함). 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 이것을 물 (75 mL) 및 EtOAc (75 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (75 mL x 2)로 추출하였다. 이어서, 수성 층에 아세트산 (5.3 mL, 92 mmol)을 채우자, 슬러리가 형성되었다. 고체를 여과에 의해 수집한 다음, 1:1 DME:물 75 mL로 세척하고, 그 후에 이를 35°C에서 진공 하에 16시간 동안 건조시켜 N-(4-클로로-6-(에틸아미노)피리미딘-5-일)-2-메틸피리미딘-5-카르복사미드를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{14}ClN_6O$ $[M+H]^+$: 293, 실측치: 293.

단계 3: 6-클로로-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린 (중간체 1A)의 제조.

바이알에 BSA (22 mL, 91 mmol)를 채우고, 그 후에 N-(4-클로로-6-(에틸아미노)피리미딘-5-일)-2-메틸피리미딘-5-카르복사미드 (5.0 g, 17 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 이어서, 반응 용액을 1시간 동안 55°C로 가열하고, 그 후에 이를 실온으로 냉각시켰다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 헵탄 (15 mL)으로 세척하였다. 이어서, 고체를 50°C에서 진공 하에 16시간 동안 건조시켜 6-클로로-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린을 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{12}ClN_6$ $[M+H]^+$: 275, 실측치: 275.

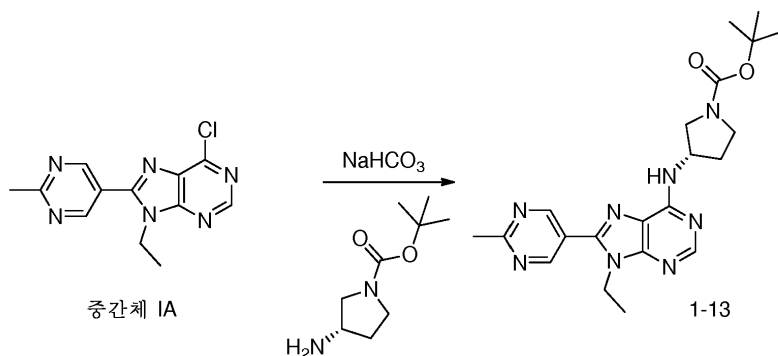
단계 4: 화합물 1-13의 제조.

바이알에 6-클로로-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린 (200 mg, 0.73 mmol), (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 1.4 mmol), DMF (5.2 mL) 및 DIEA (0.8 mL, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 48시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 증발시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1-13)를 수득하였다.

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 2

H), 8.18 (s, 1 H), 4.75 – 4.60 (m, 1 H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.62 – 3.50 (m, 1 H), 3.50 – 3.38 (m, 1 H), 3.35 – 3.20 (m, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.20 – 2.04 (m, 1 H), 2.04 – 1.92 (m, 1 H), 1.40 – 1.30 (m, 9 H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); MS (EI) 계산치 $C_{21}H_{29}N_8O_2$ $[M+H]^+$, 425; 실측치 425.

실시에 1A-2: 화합물 1-13의 대안적 제조.

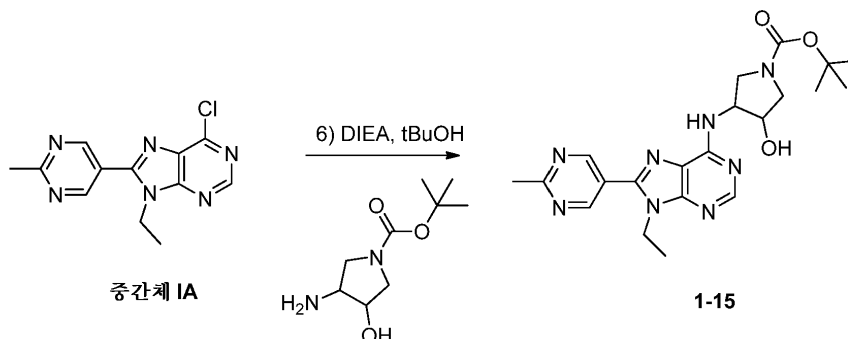


중간체 1A (250 mg, 0.91 mmol), (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.184 mL, 1.00 mmol), 및 중탄산나트륨 (268 mg, 3.19 mmol)이 채워진 둥근 바닥 플라스크에 2-메틸-2-부탄올 (3 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 밤새 80°C로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 헥산 중 0-50% 에틸

아세테이트로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 1-13를 수득하였다.

MS (EI) 계산치 $C_{21}H_{29}N_8O_2$ $[M+H]^+$, 425; 실측치 425.

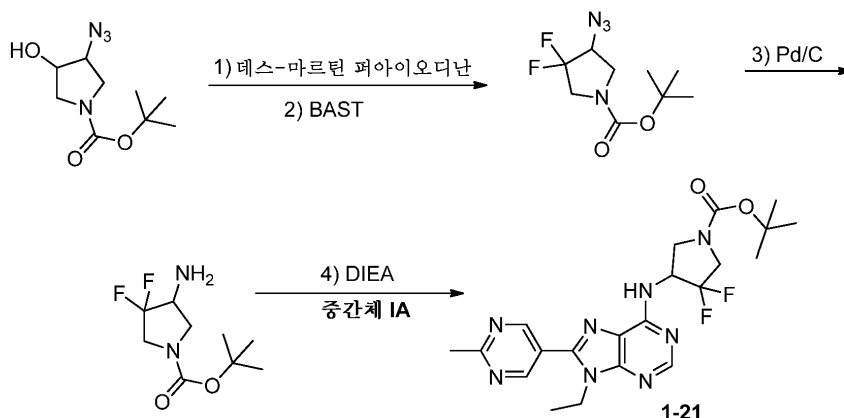
실시예 1B: 화합물 1-15의 제조.



실온에서 t-BuOH (5 mL) 중 tert-부틸 (3R,4R 및 3S,4S)-3-아미노-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (어드밴스드 캠프록스 인크.(Advanced Chemblocks Inc.)로부터 상업적으로 입수가가능함)의 용액에 DIEA (0.37 mL, 2 mmol) 및 중간체 1A (130 mg, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 가열하고, 이 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 이와 같이 하여 수득한 잔류물을 역상 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지(Xbridge) 정제용 C18 10 μ m OBD, 19 x 250 mm; 이동상: A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), B: MeCN; 유량: 30 mL/분; UV 검출: 214/254 nm)에 의해 정제하여 ((3R,4R)- 및 (3S,4S))-tert-부틸 3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (1-15)를 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 6.18 – 5.94 (m, 1H), 4.57 – 4.29 (m, 4H), 4.10 – 3.82 (m, 2H), 3.51 – 3.29 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 2H) 1.52 – 1.40 (m, 12H). MS (ESI) 계산치 ($C_{21}H_{29}N_8O_3$) $[M+H]^+$, 441; 실측치, 441.

실시예 1C: 화합물 1-21의 제조.



단계 1: tert-부틸 3-아지도-4-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조.

DCM (100 mL) 중 tert-부틸 3-아지도-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (VWR로부터 상업적으로 입수가가능함) (2.8 g, 12.3 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DCM (10 mL) 중 테스-마르틴 퍼아이오디난 (10.4 g, 24.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 및 포화 수성 티오황산나트륨 용액의 1:1 혼합물 (100 mL)로 처리하고, 그 후에 이를 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM

(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 tert-부틸 3-아지도-4-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[0979] MS (ESI) 계산치 ($C_5H_7N_4O_3$) $[M-tBu+2H]^+$, 171; 실험치, 171.

[0980] 단계 2: tert-부틸 4-아지도-3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조.

[0981] DCM (50 mL) 중 tert-부틸 3-아지도-4-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.3 g, 10 mmol)의 교반 용액에 BAST (4.5 mL, 25 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 36시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 $NaHCO_3$, 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 이어서, 유기부를 여과하고, 용액을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 20:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-아지도-3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[0982] MS (ESI) 계산치 ($C_5H_7F_2N_4O_2$) $[M-tBu+2H]^+$, 193; 실험치, 193.

[0983] 단계 3: tert-부틸 4-아미노-3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조.

[0984] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 4-아지도-3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.4 g, 5.6 mmol)의 교반 용액에 실온에서 Pd/C (10중량%) (0.2 g, 10중량%, 0.188 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소로 탈기한 다음, 혼합물을 실온에서 H_2 풍선 하에 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 4-아미노-3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[0985] MS (ESI) 계산치 ($C_5H_9F_2N_2O_2$) $[M-tBu+2H]^+$, 167; 실험치, 167.

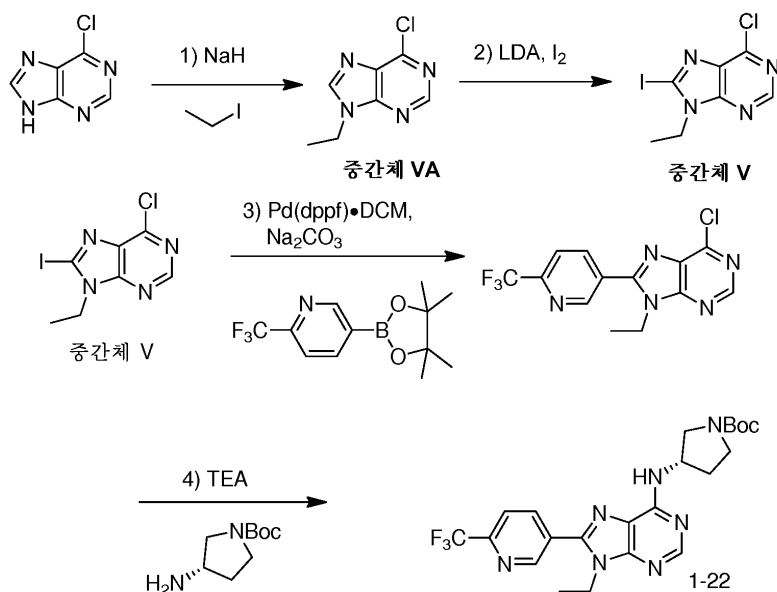
[0986] 단계 4: tert-부틸 4-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일아미노)-3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (1-21)의 제조.

[0987] t-BuOH (5 mL) 중 tert-부틸 4-아미노-3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (880 mg, 4 mmol)의 용액에 실온에서 DIEA (0.7 mL, 4 mmol) 및 중간체 IA (400 mg, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90°C로 가열하고, 이 온도에서 5일 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 역상 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 10 μ m OBD, 19 x 250 mm; 이동상: A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), B: MeCN; 유량: 30 mL/분; UV 검출: 214/254 nm)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일아미노)-3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (1-21)를 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.22 – 9.10 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 5.52 – 5.43 (m, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.10 – 3.73 (m, 3H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 계산치 ($C_{21}H_{27}F_2N_8O_2$) $[M+H]^+$, 461; 실험치, 461.

[0988]

[0989] 실시예 1D: 화합물 1-22의 제조.



[0990]

[0991] 단계 1: 6-클로로-9-에틸-9H-퓨린 (중간체 VA)의 제조.

[0992] DMF (200 mL) 중에 용해시킨 6-클로로-9H-퓨린 (31 g, 0.20 mol)의 용액에 NaH (광유 중 60% w/t, 8.8 g, 0.22 mol)를 0℃에서 질소 하에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반한 후, 이것을 0℃로 냉각시키고, CH₃CH₂I (34 g, 0.22 mol)를 천천히 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리 PE:EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 6-클로로-9-에틸-9H-퓨린을 수득하였다.

[0993] 단계 2: 6-클로로-9-에틸-8-아이오도-9H-퓨린 (중간체 V)의 제조.

[0994] -78℃로 냉각시킨 THF (150 mL) 중 6-클로로-9-에틸-9H-퓨린 (중간체 VA) (10.0 g, 54.9 mmol)의 교반 용액에 LDA (82 mL, 82 mmol)를 질소 하에 천천히 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 그 후에 THF (100 mL) 중 I₂ (21.0 g, 82.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 추가로 2시간 동안 교반하고, 그 후에 이를 포화 염화암모늄으로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 6-클로로-9-에틸-8-아이오도-9H-퓨린 (중간체 V)을 수득하였다.

[0995] 단계 3: 6-클로로-9-에틸-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린의 제조.

[0996] 바이알에 4-클로로-1-에틸-2-아이오도-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 (85 mg, 0.28 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (75 mg, 0.28 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 디클로로메탄 부가물 (20.2 mg, 0.028 mmol)을 채웠다. 진공 하에 배기시키고 아르곤으로 재충전하여 (3회) 플라스크를 탈기하였다. 이어서, 디옥산 (2.76 mL)을 첨가하고, 이어서 수성 탄산나트륨 (276 μl, 2M 용액, 0.553 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 85℃로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, 그 후에 여과물을 증발 건조시켰다. 이와 같이 하여 수득한 잔류물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0997] MS (EI) 계산치 C₁₃H₁₀ClF₃N₅ [M+H]⁺, 328; 실측치 328.

[0998] 단계 4: 화합물 1-22의 제조.

[0999] 바이알에 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (114 mg, 0.610 mmol), 6-클로로-9-에틸-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린 (100 mg, 0.31 mmol), DIEA (0.266 mL, 1.53 mmol) 및 DMF (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하

고, 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 0.1% v/v TFA 개질제)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1-22)을 TFA 염으로서 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 – 9.15 (m, 1H), 8.52 – 8.45 (m, 1H), 8.43 – 8.22 (m, 2H), 8.13 – 8.08 (m, 1H), 4.74 – 4.60 (m, 1H), 4.32 – 4.26 (m, 2H), 3.66 – 3.52 (m, 1H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 3.34 – 3.18 (m, 2H), 2.22 – 2.06 (m, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.40 – 1.32 (m, 9H), 1.31 – 1.25 (m, 3H). MS (EI) 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 478; 실측치 478.

화합물 1-1 내지 1-12 및 1-14를 상응하는 아민으로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

화합물 1-16을 상응하는 아민으로부터 실시예 1B와 유사한 방식으로 제조하였다.

화합물 1-17, 1-19, 및 1-20을 상응하는 아민으로부터, 반응물을 80℃에서 교반한 것을 제외하고는 실시예 1A와 유사한 방식으로 제조하였다.

화합물 1-18을 표준 에스테르 가수분해 조건 하에 수산화리튬을 사용하여 화합물 1-17로부터 제조하였다.

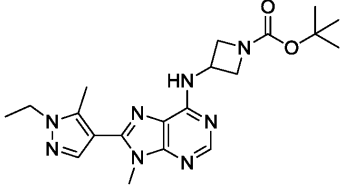
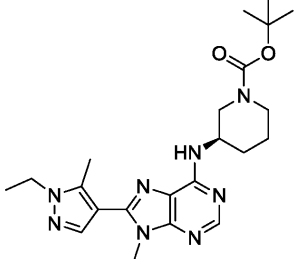
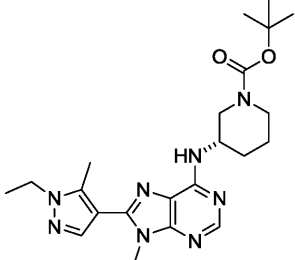
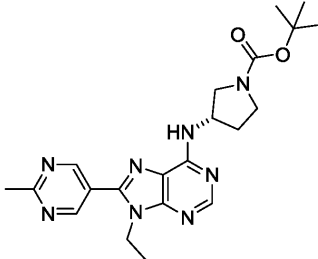
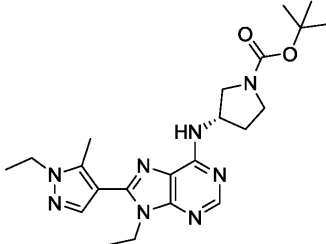
화합물 1-23 및 1-24를 상응하는 보론산 에스테르로부터 실시예 1D와 유사한 방식으로 제조하였다.

<표 1>

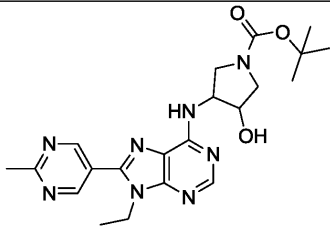
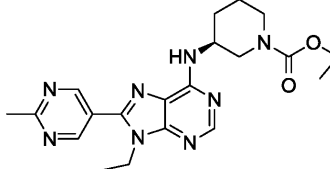
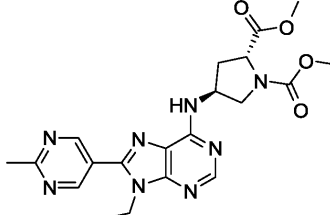
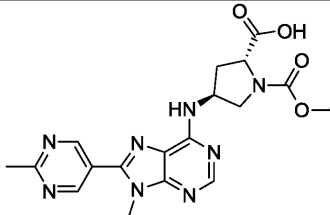
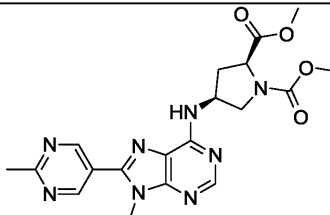
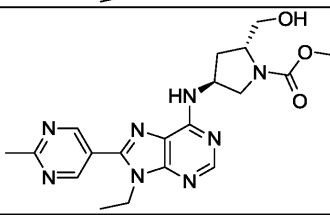
화합물	구조	화합물 명칭	MS [M+H] ±
1-1		tert-부틸 (3R)-3-{{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 427, 실측치 427
1-2		tert-부틸 (3S)-3-{{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 427, 실측치 427
1-3		(S)-tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 441, 실측치 441
1-4		(S)-tert-부틸 3-((9-에틸-8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 468, 실측치 468

1-5		(S)-tert-부틸 3-((9-에틸-8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 454, 실측치 454
1-6		(S)-tert-부틸 3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 472, 실측치 472
1-7		(S)-tert-부틸 3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 486, 실측치 486
1-8		(S)-tert-부틸 3-((8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 440, 실측치 440
1-9		(S)-tert-부틸 3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 458, 실측치 458

[1008]

1-10		tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)아제티딘-1-카르복실레이트	계산치 413, 실측치 413
1-11		(R)-tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	계산치 441, 실측치 441
1-12		(S)-tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트	계산치 441, 실측치 441
1-13		(S)-tert-부틸 3-((9-(2-에틸-8-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 425, 실측치 425
1-14		tert-부틸 (3S)-3-([9-에틸-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9H-퓨린-6-일]아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 441, 실측치 441

[1009]

1-15		((3R,4R) 및 (3S,4S))-tert-부틸 3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 441, 실측치 441
1-16		tert-부틸 (3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 439, 실측치 439
1-17		1-tert-부틸 2-메틸 (2R,4S)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1,2-디카르복실레이트	계산치 483, 실측치 483
1-18		(4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-D-프롤린	계산치 469, 실측치 469
1-19		1-tert-부틸 2-메틸 (2S,4S)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1,2-디카르복실레이트	계산치 483, 실측치 483
1-20		tert-부틸 (2R,4S)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 455, 실측치 455

[1010]

1-21		(R 및 S)-tert-부틸 4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 461, 실측치 461
1-22		tert-부틸 (3S)-3-({9-에틸-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 478, 실측치 478
1-23		tert-부틸 (3S)-3-([9-에틸-8-(6-메톡시피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 440, 실측치 440
1-24		tert-부틸 (3S)-3-({9-에틸-8-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 477, 실측치 477

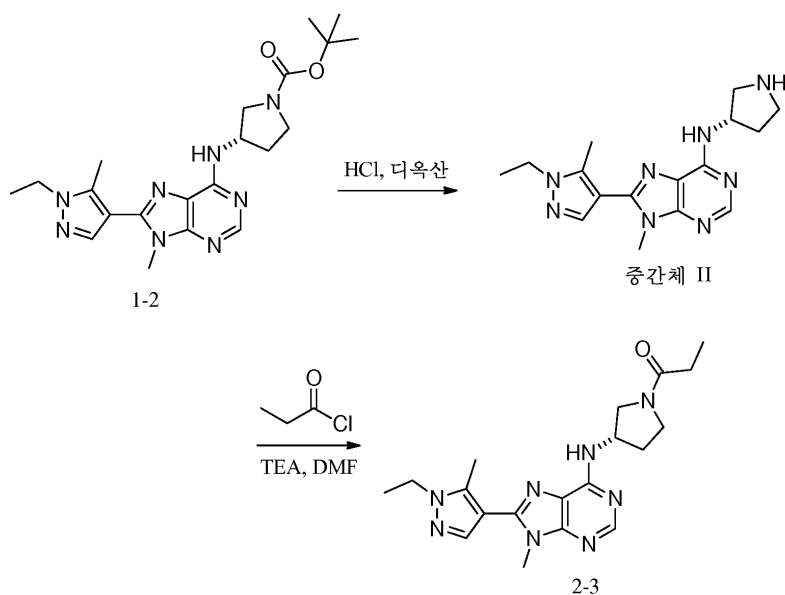
[1011]

[1012]

[1013]

표 2의 화합물 실시예

실시예 2: 화합물 2-3의 제조.



[1014]

[1015]

[1016]

단계 1: 중간체 II; (S)-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민의 제조.

디옥산 2 mL 중 (S)-tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-

1-카르복실레이트 1-2 (345 mg, 0.809 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl의 4 M 용액 (1.0 mL, 4.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하고, 농축 건조시켜 (S)-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, 2HCl을 수득하였다.

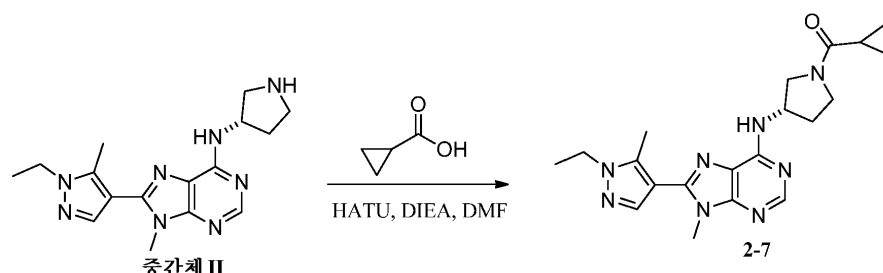
MS (EI) 계산치 $C_{16}H_{23}N_8 [M+H]^+$, 327; 실측치 327.

단계 2: 2-3; (S)-1-(3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온의 제조.

유리 반응 바이알에 (S)-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, 2HCl (20 mg, 0.05 mmol), DMF (0.5 mL), 프로피오닐 클로라이드 (5 μ l, 0.06 mmol) 및 트리에틸아민 (0.050 ml, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 0.45 μ m 왓만(Whatman) 필터를 통해 여과하고, 역상 크로마토그래피 (아세토니트릴 / 물, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 2-3 (S)-1-(3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온의 TFA 염을 수득하였다.

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.81 – 3.72 (m, 3 H), 3.70 – 3.64 (m, 1 H), 3.64 – 3.56 (m, 1 H), 3.54 – 3.44 (m, 2 H), 3.42 – 3.30 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.30 – 1.95 (m, 4 H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.98 – 0.91 (m, 3 H); MS (EI) 계산치 $C_{19}H_{27}N_8O [M+H]^+$, 383; 실측치 383.

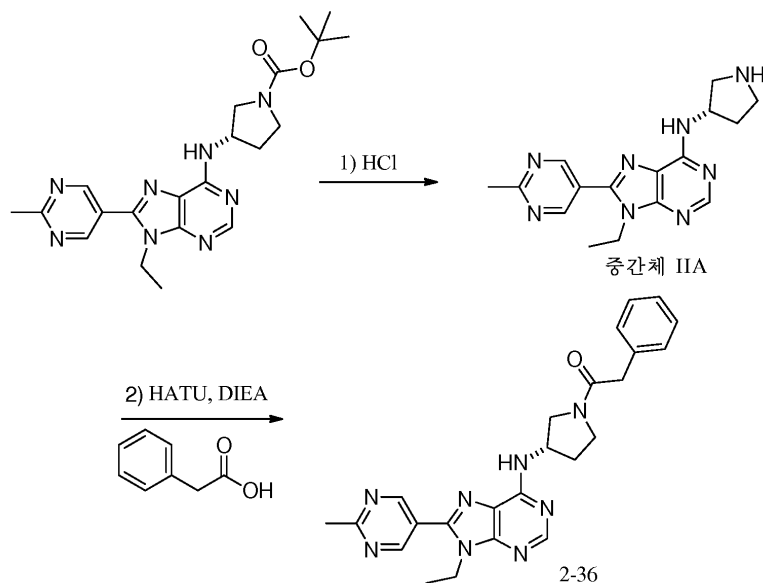
실시예 3: 화합물 2-7의 제조.



반응 바이알에 (S)-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, 2HCl (중간체 II) (16 mg, 0.040 mmol), 시클로프로판카르복실산 (12 mg, 0.139 mmol), HATU (18 mg, 0.047 mmol), DMF (0.3 mL) 및 DIEA (0.05 mL, 0.286 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 여과하고, 역상 크로마토그래피 (아세토니트릴 / 물, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 2-7의 TFA 염을 수득하였다.

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1 H), 7.94 (넓은 s, 1 H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.10 – 3.25 (m, 7 H), 2.53 (s, 3 H), 2.50 – 1.60 (m, 4 H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.80 – 0.60 (m, 4 H). MS (EI) 계산치 $C_{20}H_{27}N_8O [M+H]^+$, 395; 실측치 395.

[1025] 실시예 3B: 화합물 2-36의 제조.



[1026]

[1027] 단계 1: 중간체 IIA; (S)-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, 2HCl의 제조.

[1028] 둥근 바닥 플라스크에 (S)-tert-부틸 3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1-13) (0.730 g, 1.72 mmol), 및 디옥산 (8.60 ml)을 채웠다. 이 용액에 HCl (디옥산 중 4M, 4.30 ml, 17.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물이 슬러리로 되었고, 이를 16시간 동안 격렬히 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하여 중간체 IIA를 HCl 염으로서 수득하였다.

[1029] 계산치 $C_{16}H_{21}N_8 [M+H]^+$, 325; 실측치 325.

[1030] 단계 2: 2-36의 제조.

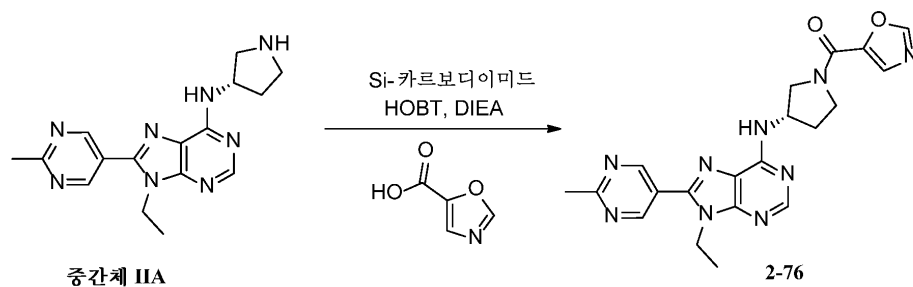
[1031] 실온에서 바이알에 (S)-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, 2HCl (중간체 IIA) (30 mg, 0.076 mmol) 및 2-페닐아세트산 (10.28 mg, 0.076 mmol)에 이어서 DMF (700 μ l) 및 DIEA (92 μ l, 0.53 mmol)를 첨가하였다. 이어서, HATU (31.6 mg, 0.083 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DMSO 1.2 ml로 희석하고, 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 0.1% v/v TFA 개질제)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 수득한 TFA 염을 MeOH 중에 용해시키고, 1g 실리아프랩(SiliaPrep)TM 규소-카르보네이트 카트리지를 통해 용리시키고, 그 후에 이를 MeOH 및 물의 혼합물로부터 동결건조시켜 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-(페닐아세틸)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민 (2-36)을 수득하였다.

1H NMR (500 MHz, DMSO-
 d_6) δ 9.14 – 9.08 (m, 2H), 8.37 – 8.18 (m, 2H), 7.33 – 7.11 (m, 5H), 4.87 – 4.61 (m, 1H), 4.33 – 4.23 (m, 2H), 3.89 – 3.48 (m, 5H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 2.75 – 2.70 (m, 3H), 2.30 – 1.94 (m, 2H), 1.35 – 1.24 (m, 3H). 계산치 $C_{24}H_{27}N_8O [M+H]^+$, 443; 실측치 443.

[1032]

[1033]

실시예 3C: 화합물 2-76의 제조.



[1034]

[1035]

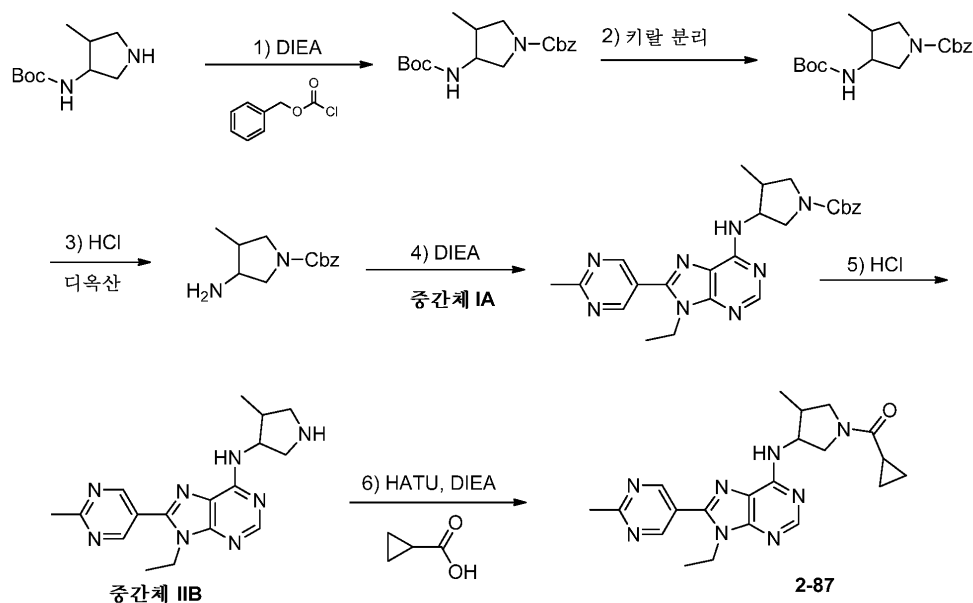
DMF (771 μ L) 중 (S)-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, 2HCl (중간체 IIA) (25 mg, 0.06 mmol)의 용액을 Si-카르보디이미드 (209 mg, 0.193 mmol), HOBT (17.70 mg, 0.116 mmol), DIEA (53.8 μ l, 0.308 mmol) 및 옥사졸-5-카르복실산 (11mg, 0.095 mmol)을 함유하는 2 드램 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 그의 내용물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. Si-카르보네이트 (209mg, 0.92 mmol)를 DMF 1 mL (임의의 HOBT 또는 미반응 카르복실산 제거를 위해)와 함께 바이알에 첨가하고, 바이알을 재밀봉하고, 그의 내용물을 실온에서 7시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 10 마이크로미터 왓만 필터를 통해 여과하고, DMSO (1 mL)로 세척하였다. 여과된 액체를 직접 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 0.1% v/v TFA 개질제)에 의해 정제하였다. 정제된 분획을 진공 하에 농축시켜 (R)-(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(옥사졸-5-일)메타논을 TFA 염으로서 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 – 9.06 (m, 2H), 8.55 – 8.50 (m, 1H), 8.37 – 8.25 (m, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 1H), 4.86 – 4.70 (m, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 2H), 4.11 – 3.35 (m, 5H), 2.73 – 2.67 (m, 3H), 2.36 – 2.02 (m, 2H), 1.32 – 1.23 (m, 3H).
계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_9\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 420; 실측치 420.

[1036]

[1037]

실시예 3D: 화합물 2-87의 제조.



[1038]

[1039]

단계 1: (3S,4R 및 3R,4S)-벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1040]

tert-부틸 ((3S,4R 및 3R,4S)-4-메틸피롤리딘-3-일)카르바메이트 (A&C 팜테크, 인크.(A&C Pharmtech, Inc.)로부터 상업적으로 입수가능함) (10 g, 34.4 mmol)를 DCM (180 ml) 중에 현탁시키고, DIEA (24 ml, 137 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 0°C로 냉각시키고, 벤질 카르보노클로리데이트 (9.0 ml, 63.0 mmol)를 적가하고, 용액을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 부분적으로 제거하고, 혼합물을 SiO_2

상에서 크로마토그래피 (헥산 중 30% EtOAc)에 의해 정제하여 (3S,4R 및 3R,4S)-벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

MS (EI) 계산치 $C_{14}H_{19}N_2O_4 [M+2H-tBu]^+$, 279; 실측치 279.

단계 2: (3S,4R 또는 3R,4S)-벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조

(3S,4R 및 3R,4S)-벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (10.1g)를 키랄 SFC (칼럼 & 치수: 페노메넥스(Phenomenex), 룩스(Lux)-4, 21 x 250 mm; 70 ml/분 유량; CO₂ 중 20% 메탄올)에 의해 정제하여 (3S,4R 또는 3R,4S)-벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (체류 시간 2.4분)를 수득하였다.

MS (EI) 계산치 $C_{14}H_{19}N_2O_4 [M+2H-tBu]^+$, 279; 실측치 279.

단계 3: (3S,4R 또는 3R, 4S)-벤질 3-아미노-4-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조

반응 바이알에 (3S,4R 또는 3R,4S)-벤질 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.299 mmol), 디옥산 (1 ml) 및 HCl (1 ml, 4.00 mmol, 디옥산 중 4M)을 채웠다. 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하여 조 (3S,4R 또는 3R,4S)-벤질 3-아미노-4-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트, HCl을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

MS (EI) 계산치 $C_{13}H_{19}N_2O_2 [M+H]^+$, 235; 실측치 235.

단계 4: (3S,4R 또는 3R, 4S)-벤질 3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트, TFA의 제조.

반응 바이알에 (3S,4R 또는 3R, 4S)-벤질 3-아미노-4-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트, HCl (70 mg, 0.259 mmol), 6-클로로-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린 (85 mg, 0.310 mmol), DMF (1.4 ml) 및 DIEA (0.3 ml, 1.718 mmol)를 채웠다. 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 교반하고, 그 후에 이를 냉각시키고, 여과하고, 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 0.1% v/v TFA 개질제)에 의해 직접 정제하여 3S,4R 또는 3R, 4S)-벤질 3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트를 TFA 염으로서 수득하였다.

MS (EI) 계산치 $C_{25}H_{29}N_8O_2 [M+H]^+$, 473; 실측치 473.

단계 5: 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-((3S,4R 또는 3R, 4S)-4-메틸피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, TFA (중간체 IIB)의 제조

디옥산 (1.6 ml) 중 (3S,4R 또는 3R, 4S)-벤질 3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)-4-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트, TFA (71.2 mg, 0.121 mmol)의 용액에 12 M HCl (500 μ l, 6.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 용매를 진공 하에 제거하여 잔류물을 수득하였으며, 이를 MeOH 중에 용해시키고, 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 0.1% v/v TFA 개질제)에 의해 정제하여 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-((3S,4R 또는 3R, 4S)-4-메틸피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민을 TFA 염으로서 수득하였다.

MS (EI) 계산치 $C_{17}H_{23}N_8 [M+H]^+$, 339; 실측치 339.

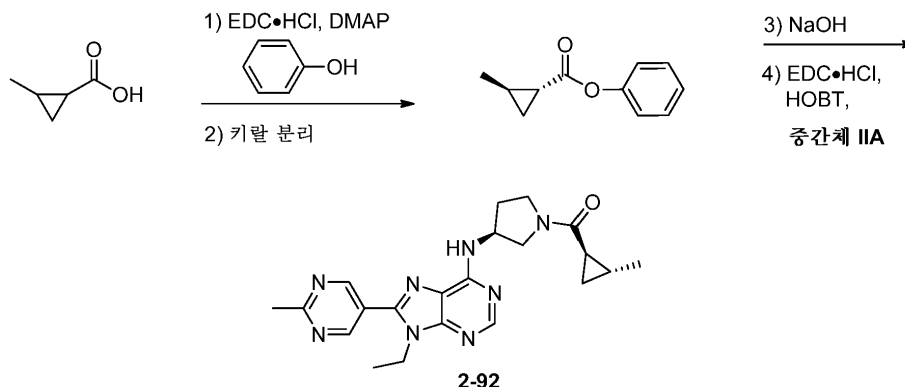
단계 6: 화합물 2-87의 제조.

반응 바이알에 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-((3S,4R 또는 3R, 4S)-4-메틸피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, TFA (18.6 mg, 0.041 mmol), 시클로프로판카르복실산 (8.7 mg, 0.10 mmol), HATU (18 mg, 0.047 mmol), DMF (400 μ l) 및 DIEA (40 μ l, 0.23 mmol)를 채웠다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 0.1% v/v TFA 개질제)에 의해 직접 정제하여 화합물 2-87을 TFA 염으로서 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ

9.14 – 9.05 (m, 2 H), 8.46 – 8.35 (m, 1 H), 8.34 – 8.26 (m, 1 H), 4.55 – 4.35 (m, 1 H), 4.32 – 4.20 (m, 2 H), 4.10 – 3.20 (m, 3 H), 3.20 – 2.85 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 1.80 – 1.60 (m, 1 H), 1.35 – 1.24 (m, 3 H), 1.24 – 1.15 (m, 1 H), 1.10 – 0.90 (m, 3 H), 0.75 – 0.6 (m, 4 H); MS (EI) 계산치 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 407; 실측치 407.

실시예 3E: 화합물 2-92의 제조.



단계 1: 페닐 2-메틸시클로프로판카르복실레이트의 합성:

Rac-시스 및 트랜스-2-메틸시클로프로판카르복실산 (1.00 g, 10 mmol), 페놀 (1.20 g, 13 mmol), EDC·HCl (2.50 g, 13 mmol), 및 DMAP (120 mg, 1 mmol)를 DCM (20 mL) 중에서 혼합하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 연속적으로 염산 수용액 (1M) (10 mL×3) 및 염수 (10 mL×3)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 PE/EtOAc (20:1)를 사용하여 정제하여 페닐 2-메틸시클로프로판카르복실레이트를 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 177; 실측치, 177.

단계 2: 페닐 2-메틸시클로프로판카르복실레이트의 분해:

부분입체이성질체 생성물의 라세미 혼합물을 키랄 HPLC (칼럼: OJ-H (250 x 4.6 mm 5 μm); 이동상: 헵탄: IPA = 90:10; 유량: 1.0 mL/분; 온도: 40°C)에 의해 분해하여 (1R, 2R)-페닐 2-메틸시클로프로판카르복실레이트 (체류 시간 = 7.87분); (1S, 2S)-페닐 2-메틸시클로프로판카르복실레이트 (체류 시간 = 10.24분); (1R, 2S)-페닐 2-메틸시클로프로판카르복실레이트 (체류 시간 = 13.98분); 및 (1S, 2R)-페닐 2-메틸시클로프로판카르복실레이트 (체류 시간 = 14.72분)를 수득하였다.

단계 3: (-)-(1R, 2R)-2-메틸시클로프로판카르복실산의 합성:

(1R, 2R)-페닐 2-메틸시클로프로판카르복실레이트 (30 mg, 0.17 mmol) 및 NaOH (20 mg, 0.50 mmol)를 H_2O (1 mL) 및 THF (1 mL) 중에서 합하고, 혼합물을 65°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 제거하고, 그 후에 EtOH (10 mL)를 첨가하였다. 이어서, 용액을 진한 염산을 사용하여 pH = 6으로 조정하였다. 형성된 침전물을 여과에 의해 제거하고, 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 각각의 산 (및 단계 2에서의 에스테르)에 대한 입체화학 지정은 문헌 값 (Tetrahedron 1996, 52, 13327-13338; Bulletin of the Chemical Society of Japan 1966, 39, 1075-1076)과 비교하여 결정하였다.

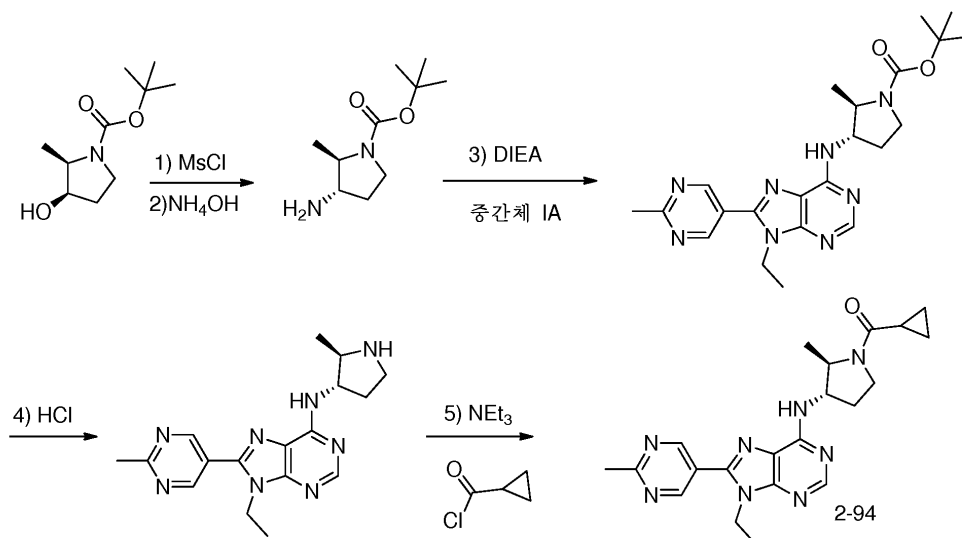
단계 4: ((S)-3-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-일)((1R, 2R)-2-메틸시클로프로필)메탄은 (2-92)의 합성:

(-)-(1R, 2R)-2-메틸시클로프로판카르복실산 (17 mg, 0.17 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (0.2 mL)을 DMF (0.25 mL) 중에서 혼합하고, 이어서 HOBT (50 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분 후, EDC·HCl (80 mg, 0.41 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, DMF (0.25 mL) 중 (S)-9-에틸-8-(2-메틸피리

미딘-5-일)-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민 중간체 IIA (그의 중성 형태로) (60 mg, 0.13 mmol)를 적가하였다. 전체 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 그 후에 혼합물을 역상 크로마토그래피 (이동상: MeOH/물 (10 mM NH₄HCO₃))에 의해 정제하여 ((S)-3-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-일)((1R,2R)-2-메틸시클로프로필)메타논 (2-92)을 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.13 (s, 2H), 8.45 – 8.35 (m, 1H), 4.50 – 4.35 (m, 2H), 4.25 – 3.43 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.55 – 2.10 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 1H), 1.45 (m, 3H), 1.40 – 1.00 (m, 6H), 0.70 – 0.60 (m, 1H). MS (ESI) 계산치 (C₂₁H₂₇N₈O) [M+H]⁺, 407; 실측치, 407.

실시예 3F: 화합물 2-94의 제조.



단계 1: (2R,3R)-tert-부틸 2-메틸-3-(메틸술포닐옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조.

메탄술포닐 클로라이드 (0.25 ml, 3.21 mmol)를 DCM (10 ml) 중 (2R,3R)-tert-부틸 3-히드록시-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.994 mmol) (WO2004/112793에서와 같이 합성)의 냉각된 0℃ 교반 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 (2R,3R)-tert-부틸 2-메틸-3-(메틸술포닐옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

단계 2: (2R,3S)-tert-부틸 3-아미노-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조.

(2R,3R)-tert-부틸 2-메틸-3-(메틸술포닐옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 1.0 mmol) 및 수산화암모늄 (5 mL, 28-35% 수성)을 채운 튜브를 밀봉하고 15시간 동안 80℃로 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 (2R,3S)-tert-부틸 3-아미노-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

단계 3: (2R,3S)-tert-부틸 3-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조.

실온에서 t-BuOH (5 ml) 중 (2R,3S)-tert-부틸 3-아미노-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (180 mg, 0.9 mmol)의 교반 용액에 중간체 IA (100 mg, 0.36 mmol) 및 DIEA (0.5 ml, 2.8 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 15시간 동안 80℃로 가열하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 역상 정제용 HPLC (이동상; A: 물 (10mmol NH₄HCO₃), B: MeCN)에 의해 정제하여 (2R,3S)-tert-부틸 3-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 (C₂₂H₃₁N₈O₂) [M+H]⁺, 439; 실측치, 439.

단계 4: 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-((2R,3S)-2-메틸피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민 히드로클로라이드의

제조.

[1079] 무수 디클로로메탄 (5 mL) 중 (2R,3S)-tert-부틸 3-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일아미노)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (90 mg, 0.2 mmol)의 용액을 함유하는 25-mL 둥근 바닥 플라스크에 HCl/디옥산 (0.5 mL, 디옥산 중 4.0 M)을 첨가하고, 내용물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 (2 x 5 mL)로 연화처리하여 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-((2R,3S)-2-메틸피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, 2HCl의 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

[1080] MS (ESI) 계산치 ($C_{17}H_{23}N_8$) $[M+H]^+$, 339; 실측치, 339.

[1081] 단계 5: 시클로프로필((2R,3S)-3-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)메탄은 (2-94)의 합성:

[1082] DCM (3 mL) 중 9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-((2R,3S)-2-메틸피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, 2HCl (80 mg, 0.20 mmol)의 용액에, 0°C에서 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.72 mmol)을 첨가하고, 그 후에 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (0.022 mL, 0.230 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 정제용 HPLC [칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 10 μ m OBD, 19 x 250 mm; 이동상: A: 물 (10mmol NH_4HCO_3), B: MeCN; 유량: 30 mL/분; UV 검출: 214/254 nm]에 의해 정제하여 시클로프로필((2R,3S)-3-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일아미노)-2-메틸피롤리딘-1-일)메탄은 (2-94)을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15 – 9.10 (m, 2H), 8.40 – 8.35 (m, 1H), 4.65 – 4.45 (m, 1H), 4.45 – 4.40 (m, 2H), 4.40 – 3.80 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.65 – 2.45 (m, 1H), 2.26 – 2.08 (m, 1H), 1.93 – 1.73 (m, 1H), 1.54 – 1.30 (m, 6H), 0.98 – 0.70 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 ($C_{21}H_{27}N_8O$) $[M+H]^+$, 407; 실측치, 407.

[1083]

[1084] 실시예 3G: 화합물 2-100의 제조.



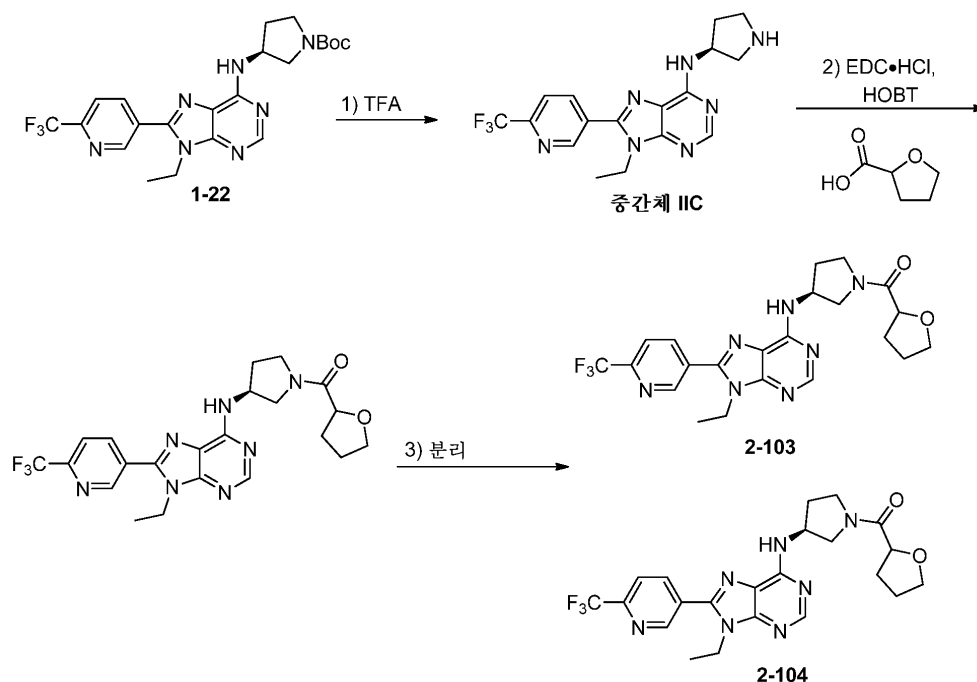
[1085]

[1086] -50°C에서 건조 테트라히드로푸란 (2 mL) 중 화합물 2-98 (50.0 mg, 0.11 mmol)의 용액에 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.13 mL, 테트라히드로푸란 중 1 M, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -50°C에서 30분 동안 교반하고, 그 후에 아이오도메탄 (7 μ L, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 에탄올 (10 mL) 및 물 (20 mL)로 켄칭하고, 그 후에 이것을 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 중 1% – 10% 메탄올을 사용하여 정제하여 ((S)-3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)((1S,4R)-4-히드록시시클로헥실)메탄은 (2-100)을 고체로서 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.12 (s, 2H), 8.40 – 8.30 (m, 1H), 6.05 – 5.95 (m, 1H), 4.38 – 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.32 – 4.29 (m, 1H), 3.90 – 3.53 (m, 4H) 3.39 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.27 – 2.10 (m, 2H), 1.82 – 1.67 (m, 4H), 1.49 – 1.33 (m, 5H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 계산치 ($C_{24}H_{33}N_8O_2$) $[M+H]^+$, 465; 실측치, 465.

[1087]

[1088] 실시예 3H: 화합물 2-103 및 2-104의 제조.



[1089]

[1090] 단계 1: (S)-9-에틸-N-(피롤리딘-3-일)-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민 (중간체 IIC)의 제조.

[1091]

디클로로메탄 (50 mL) 중 1-22 (5 g, 0.01 mol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (10 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물 (20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 포화 탄산칼륨을 사용하여 pH 8로 조정하고, 디클로로메탄 중 10% 메탄올 (5 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 (S)-9-에틸-N-(피롤리딘-3-일)-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민을 수득하였다.

[1092]

MS (ESI) 계산치 ($C_{17}H_{19}F_3N_7$) $[M+H]^+$, 378; 실측치, 378.

[1093]

단계 2: ((S)-3-(9-에틸-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-일)((S 및 R)-테트라히드로푸란-2-일)메탄논의 제조.

[1094]

디클로로메탄 (50 mL) 중 (S)-9-에틸-N-(피롤리딘-3-일)-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민 (200 mg, 0.53 mmol)의 용액에 rac-테트라히드로푸란-2-카르복실산 (61 mg, 0.53 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (152 mg, 0.795 mmol), 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 (107 mg, 0.795 mmol) 및 트리에틸아민 (160 mg, 1.59 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 중 3% 메탄올을 사용하여 정제하여 ((S)-3-(9-에틸-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-일)((S 및 R)-테트라히드로푸란-2-일)메탄논의 에피머 둘 다를 함유하는 혼합물을 수득하였다.

[1095]

단계 3: 2-103 및 2-104를 수득하기 위한 정제.

[1096]

((S)-3-(9-에틸-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-일)(테트라히드로푸란-2-일)메탄논의 부분입체이성질체의 혼합물을 하기 조건: 칼럼: 룩스 셀룰로스-2, 0.46 x 10 cm, 이동상: 헥산 중 25% EtOH (0.2% IPA)를 이용하여 정제용 키랄 HPLC에 의해 정제하여 2-103 (체류 시간 13.1분)을 고체로서, 그리고 2-104 (체류 시간 17.7분)를 고체로서 수득하였다.

2-103: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.23 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 8.40 – 8.30 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.96 – 4.72 (m, 1H), 4.56 – 4.54 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 3.83 – 3.42 (m, 6H), 2.53 – 1.84 (m, 6H), 1.37 (m, 3H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 476; 실측치, 476. 2-104: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.40 – 8.30 (m, 2H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 – 4.72 (m, 1H), 4.58 – 4.52 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.82 – 3.41 (m, 6H), 2.40 – 2.00 (m, 4H), 1.88 – 1.83 (m, 2H), 1.37 (m, 3H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 476; 실측치, 476.

[1097]

[1098]

화합물 2-1 내지 2-5, 2-8 내지 2-19, 2-25, 2-27 내지 2-29, 및 2-44를 상응하는 산 클로라이드를 사용하여 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1099]

화합물 2-6, 2-7, 및 2-20 내지 2-24를 상응하는 산을 사용하여 실시예 3과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1100]

화합물 2-26을 라세미 화합물 2-25로부터 하기 조건: 칼럼: OD-H 4.6 x 250mm, 5 μm ; CO_2 유량: 2.25 mL/분; 공용매 MeOH (0.1% 디에틸아민); 공용매 유량 0.75 mL/분; 칼럼 온도 40°C를 이용한 키랄 정제용 SFC에 의해 제조하여, 2-26 (체류 시간 4.8분)을 수득하였다.

[1101]

화합물 2-30, 2-31, 2-37, 및 2-40 내지 2-43을 상응하는 산을 사용하여 실시예 3B와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1102]

화합물 2-32 및 3-33을 라세미 테트라히드로푸란-2-카르복실산을 사용하여 실시예 3B와 유사한 방식으로 제조하였다. 생성된 2종의 부분입체이성질체의 믹스를 하기 조건: 키랄팩(Chiralpak) AS-H, 21 x 250 mm 칼럼, 70 mL/분 유량, CO_2 중 25% MeOH를 이용하여 키랄 SFC에 의해 분리함으로써 2-32 (체류 시간 2.7분) 및 2-33 (체류 시간 3.6분)을 수득하였다.

[1103]

화합물 2-34 및 3-35를 라세미 스피로[2.4]헵탄-1-카르복실산 (켄브리지 코포레이션(Chembridge Corp.)으로부터 입수가가능함)을 사용하여 실시예 3B와 유사한 방식으로 제조하였다. 생성된 2종의 부분입체이성질체의 믹스를 하기 조건: 키랄팩 IA, 21 x 250 mm 칼럼, 70 mL/분 유량, CO_2 중 35% MeOH를 이용하여 키랄 SFC에 의해 분리함으로써 2-34 (체류 시간 4.4) 및 2-35 (체류 시간 6.0분)를 수득하였다.

[1104]

화합물 2-38 및 3-39를 시스 및 트랜스 3-메톡시시클로부탄카르복실산 (파크웨이 사이언티픽(Parkway Scientific)으로부터 입수가가능함)의 혼합물을 사용하여 실시예 3B와 유사한 방식으로 제조하였다. 생성된 2종의 부분입체이성질체의 믹스를 하기 조건: ES 인더스트리즈 피리딜 아미드, 21 x 250 mm 칼럼, 70 mL/분 유량, CO_2 중 10% (MeOH + 0.25% 디메틸에틸 아민)을 이용하여 키랄 SFC에 의해 분리함으로써 2-38 (체류 시간 3.2분) 및 2-39 (체류 시간 4.0분)을 수득하였다.

[1105]

화합물 2-44 내지 2-46을 표 1로부터의 상응하는 화합물 및 상응하는 산 클로라이드를 사용하여 실시예 3H의 제 1 단계 및 실시예 3의 제2 단계에 따라 제조하였다.

[1106]

화합물 2-47, 2-55 내지 2-76, 2-79, 및 2-81을 상응하는 산을 사용하여 실시예 3C와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1107]

화합물 2-48 내지 2-54를 표 1로부터의 상응하는 화합물 및 상응하는 카르복실산을 사용하여 실시예 3H의 제1 단계 및 실시예 3B의 제2 단계에 따라 제조하였다.

[1108]

화합물 2-77을 비시클로[1.1.1]헵탄-1-카르복실산 (FCH 그룹 캠페니(FCH Group Company)로부터 입수가가능함)을 사용하여 실시예 3C에 따라 합성하였다.

[1109]

화합물 2-78, 2-80, 2-82, 및 2-83 내지 2-86을 N-Boc 기를 함유하는 상응하는 산을 사용하여 실시예 3C와 유사한 방식으로 제조하였다. 이들 경우에, DMF를 DCM으로 대체하였고, 커플링 반응 및 스캐빈징 단계 후에, TFA를 반응 혼합물에 첨가하여 Boc 기를 제거하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고 실시예 3C에 나타낸 바와 같이 정제하였다.

[1110]

화합물 2-88 및 2-89를 상응하는 산을 사용하여 실시예 3D와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1111]

화합물 2-90, 2-91, 및 2-93을 기재된 바와 같이 제조된 상응하는 분해된 산을 사용하여 실시예 3E와 유사한 방

식으로 제조하였다.

[1112] 화합물 2-95 및 2-96을 상업적으로 입수가능한 아민을 사용하여 실시예 3F와 유사한 방식으로 단계 3 내지 5에 따라 제조하였다. (2-95에 대한 아민은 VWR로부터, 2-96에 대한 아민은 어드밴스드 캠퍼록스 인크.로부터 상업적으로 입수가능함).

[1113] 화합물 2-97을 2-96으로부터 하기 조건: 칼럼 OJ-H 4.6 x 250 mm 5 um, CO₂ 유량 2.55, 공용매 MeOH:MECN=1:1(0.1% 디에틸아민), 공용매 유량 0.45, 칼럼 온도 40℃를 이용하여 키랄 SFC에 의해 수득하여, 단일 거울상이성질체 (체류 시간 4.0분)를 수득하였다.

[1114] 화합물 2-98 및 2-99를 실시예 3E, 단계 4에 기재된 커플링 조건을 사용하여 중간체 IIA로부터 제조하였다.

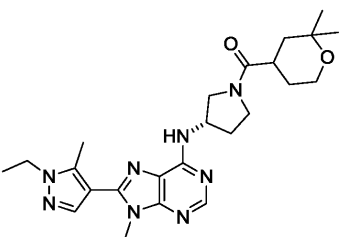
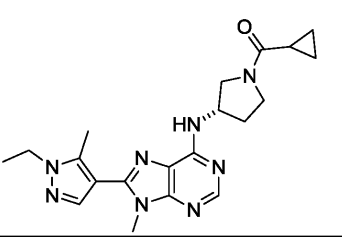
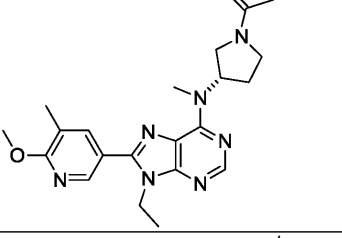
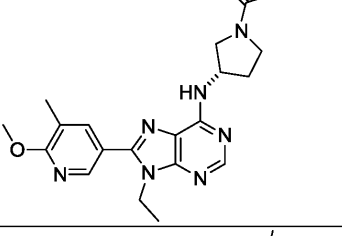
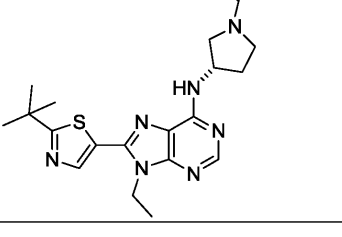
[1115] 화합물 2-101 및 2-102를 실시예 3H와 유사한 절차를 이용하여 제조함으로써 2-101 (체류 시간 4.0분) 및 2-102 (체류 시간 7.9분)를 수득하였다.

[1116] 화합물 2-105 및 2-106을 중간체 IIC로부터 실시예 3H, 단계 2와 유사한 절차를 이용하여 제조하였다.

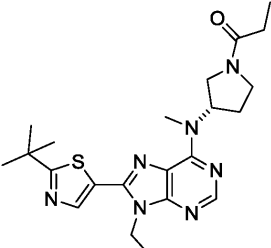
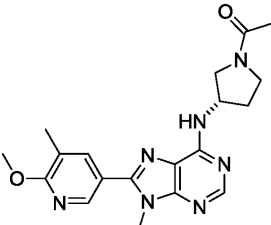
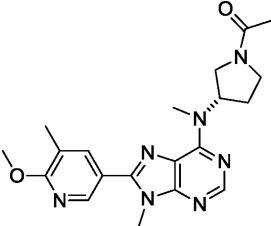
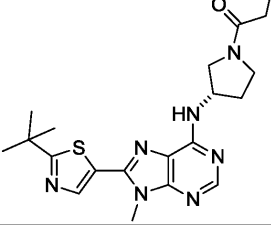
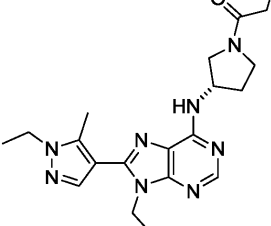
[1117] <표 2>

화합물	구조	화합물 명칭	MS [M+H] ±
2-1		8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[(3R)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 383, 실측치 383
2-2		N-[(3R)-1-[(2,5-디메틸-1,3-옥사졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-아민	계산치 450, 실측치 450
2-3		8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 383, 실측치 383
2-4		8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[(3S)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 439, 실측치 439
2-5		N-[(3S)-1-[(2,5-디메틸-1,3-옥사졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-아민	계산치 450, 실측치 450

[1118]

2-6		N-((3S)-1-((2,2- 디메틸테트라히드로-2H- 피란-4- 일)카르보닐]피롤리딘-3- 일)-8-(1-에틸-5-메틸-1H- 피라졸-4-일)-9-메틸-9H- 퓨린-6-아민	계산치 467, 실측치 467
2-7		N-[(3S)-1- (시클로프로필카르보닐)피 롤리딘-3-일]-8-(1-에틸-5- 메틸-1H-피라졸-4-일)-9- 메틸-9H-퓨린-6-아민	계산치 395, 실측치 395
2-8		(S)-1-(3-((9-에틸-8-(6- 메톡시-5-메틸피리딘-3-일)- 9H-퓨린-6- 일)아미노)피롤리딘-1- 일)프로판-1-온	계산치 424, 실측치 424
2-9		(S)-1-(3-((9-에틸-8-(6- 메톡시-5-메틸피리딘-3-일)- 9H-퓨린-6- 일)아미노)피롤리딘-1- 일)프로판-1-온	계산치 410, 실측치 410
2-10		(S)-1-(3-((8-(2-(tert- 부틸)티아졸-5-일)-9-에틸- 9H-퓨린-6- 일)아미노)피롤리딘-1- 일)프로판-1-온	계산치 428, 실측치 428

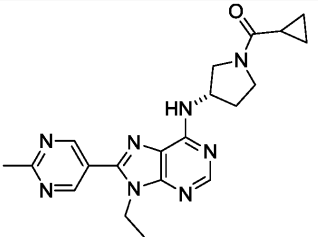
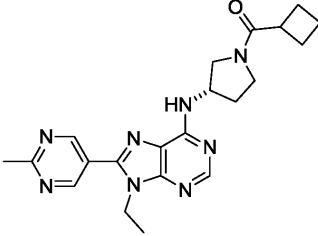
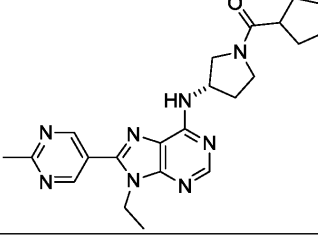
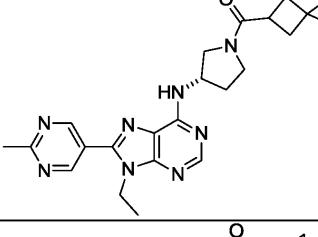
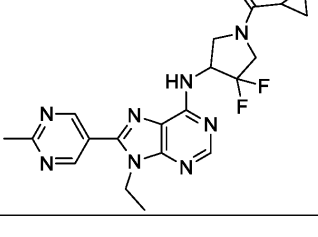
[1119]

2-11		(S)-1-(3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	계산치 442, 실측치 442
2-12		(S)-1-(3-((8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	계산치 396, 실측치 396
2-13		(S)-1-(3-((8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	계산치 410, 실측치 410
2-14		(S)-1-(3-((8-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	계산치 414, 실측치 414
2-15		(S)-1-(3-((9-에틸-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	계산치 397, 실측치 397

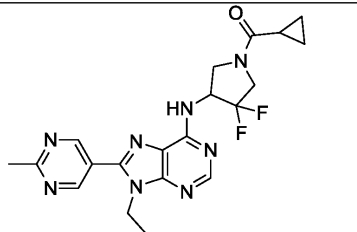
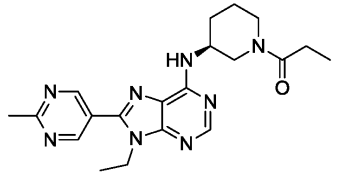
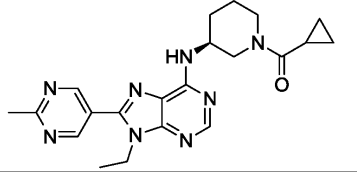
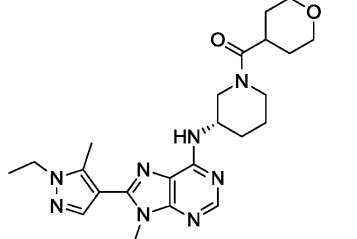
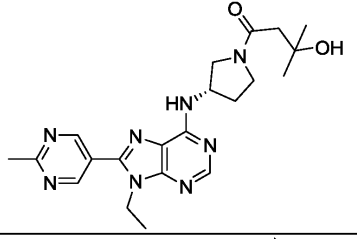
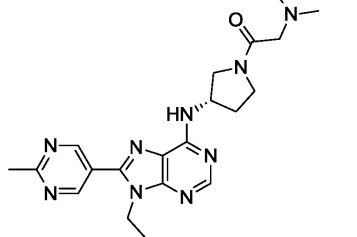
[1120]

2-16		(S)-1-(3-((9-시클로프로필-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	계산치 409, 실측치 409
2-17		(S)-1-(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	계산치 381, 실측치 381
2-18		(S)-3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일(테트라히드로-2H-피란-4-일)메타논	계산치 437, 실측치 437
2-19		(S)-2,5-디메틸옥사졸-4-일(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논	계산치 448, 실측치 448
2-20		((S 및 R)-2,2-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)((S)-3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논	계산치 465, 실측치 465

[1121]

2-21		(S)-시클로프로필(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논	계산치 393, 실측치 393
2-22		(S)-시클로부틸(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논	계산치 407, 실측치 407
2-23		(S)-시클로펜틸(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논	계산치 421, 실측치 421
2-24		(S)-(3,3-디플루오로시클로부틸)(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메타논	계산치 443, 실측치 443
2-25		N-[(3S 및 3R)-1-(시클로프로필카르보닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 429, 실측치 429

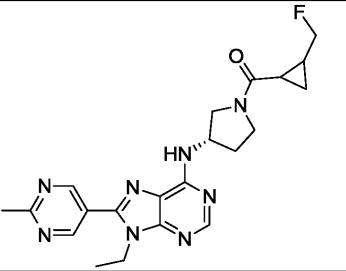
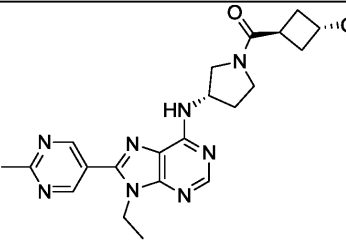
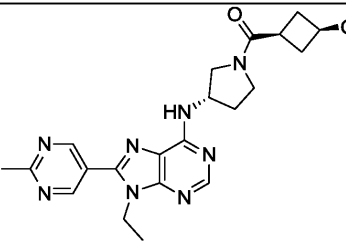
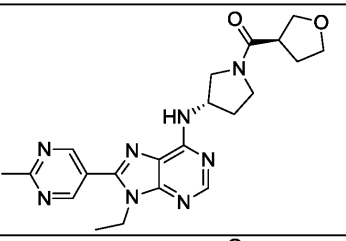
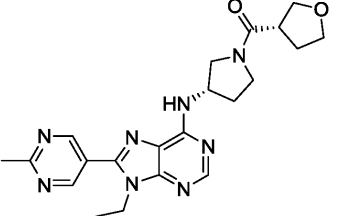
[1122]

2-26		N-[(3S 또는 3R)-1-(시클로프로필카르보닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 429, 실측치 429
2-27		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-프로파노일피페리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 395, 실측치 395
2-28		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 407, 실측치 407
2-29		8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[(3S)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐)피페리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 453, 실측치 453
2-30		4-[(3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]-2-메틸-4-옥소부탄-2-올	계산치 425, 실측치 425
2-31		N-{(3S)-1-[(디메틸아미노)아세틸]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 410, 실측치 410

[1123]

2-32		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-((S 또는 R)-테트라히드로푸란-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 423, 실측치 423
2-33		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-((R 또는 S)-테트라히드로푸란-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 423, 실측치 423
2-34		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-((R 또는 S)-스피로[2.4]헵트-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 447, 실측치 447
2-35		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-((R 또는 S)-스피로[2.4]헵트-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 447, 실측치 447
2-36		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-(페닐아세틸)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 443, 실측치 443

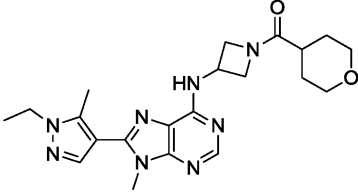
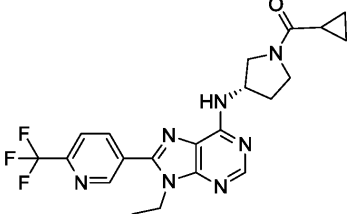
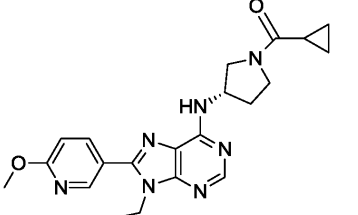
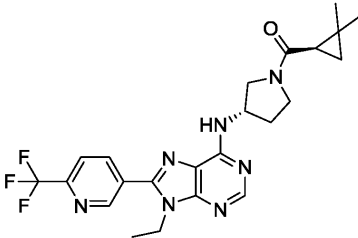
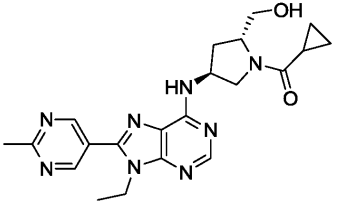
[1124]

2-37		((S)-3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)((1S,2S 및 1R,2R)-2-(플루오로메틸)시클로프로필)메탄올	계산치 425, 실측치 425
2-38		9-에틸-N-{(3S)-1-[(트랜스-3-메톡시시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 437, 실측치 437
2-39		9-에틸-N-{(3S)-1-[(시스-3-메톡시시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 437, 실측치 437
2-40		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-{(3S)-1-[(3R)-테트라하드로푸란-3-일카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민	계산치 423, 실측치 423
2-41		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-{(3S)-1-[(3S)-테트라하드로푸란-3-일카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민	계산치 423, 실측치 423

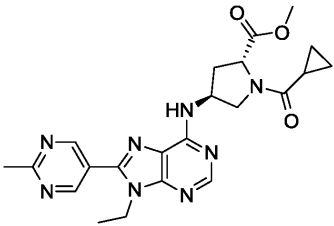
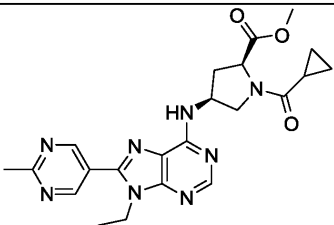
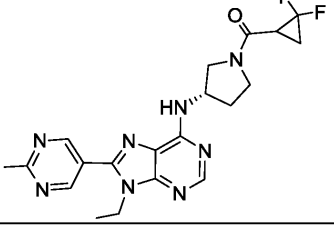
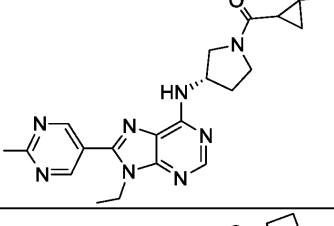
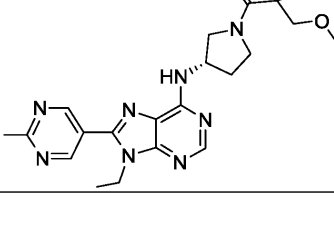
[1125]

2-42		9-에틸-N-[(3S)-1-(1-메틸-D-프루틸)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 436, 실측치 436
2-43		9-에틸-N-[(3S)-1-(1-메틸-L-프루틸)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 436, 실측치 436
2-44		9-에틸-N-[(3S)-1-(2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 409, 실측치 409
2-45		8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-(1-프로파노일피페리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 369, 실측치 369
2-46		8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[(3S)-1-프로파노일피페리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 397, 실측치 397
2-47		9-에틸-N-[(3S)-1-(1-메틸시클로프로필)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 407, 실측치 407

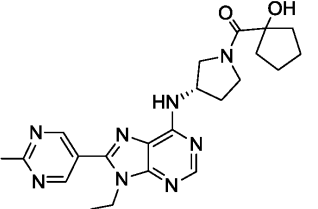
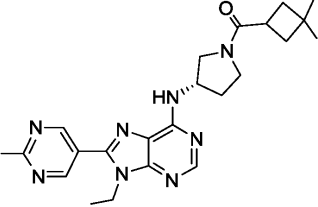
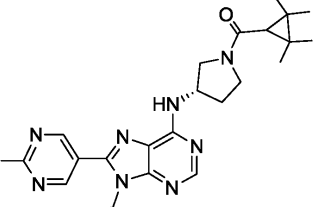
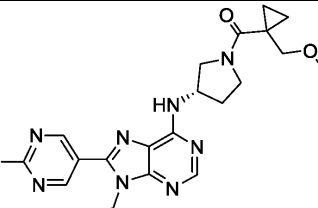
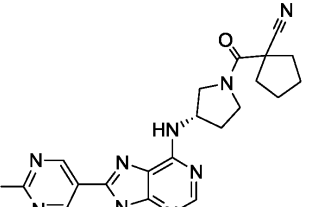
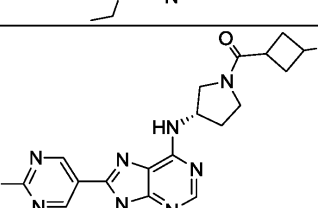
[1126]

2-48		8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐)아제티딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 425, 실측치 425
2-49		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 446, 실측치 446
2-50		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[6-메톡시피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 408, 실측치 408
2-51		N-[(3S)-1-[(1R)-2,2-디메틸시클로프로필]카르보닐]피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 474, 실측치 474
2-52		[(2R,4S)-1-(시클로프로필카르보닐)-4-{9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일}아미노]피롤리딘-2-일]메탄올	계산치 423, 실측치 423

[1127]

2-53		메틸 (4S)-1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-D-프롤리네이트	계산치 451, 실측치 451
2-54		메틸 (4S)-1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-L-프롤리네이트	계산치 451, 실측치 451
2-55		N-{(3S)-1-[(R 및 S)-2,2-디플루오로시클로프로필]카르보닐}피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 429, 실측치 429
2-56		N-{(3S)-1-[(R 및 S)-2,2-디메틸시클로프로필]카르보닐}피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 421, 실측치 421
2-57		9-에틸-N-[(3S)-1-{1-(메톡시메틸)시클로부틸}카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 451, 실측치 451

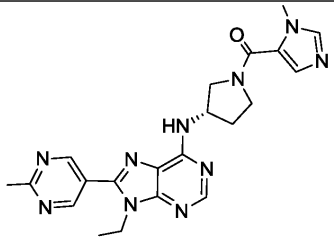
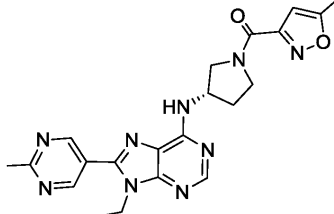
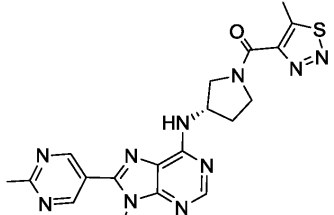
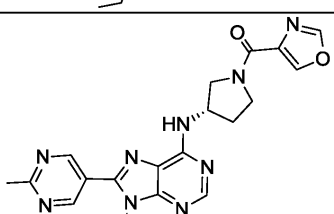
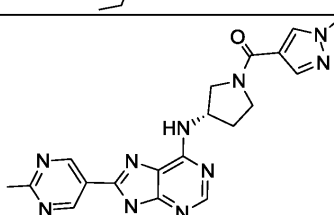
[1128]

2-58		1-[[{(3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로펜탄올	계산치 437, 실측치 437
2-59		N-{(3S)-1-[(3,3-디메틸시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 435, 실측치 435
2-60		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-{(3S)-1-[(2,2,3,3-테트라메틸시클로프로필)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민	계산치 449, 실측치 449
2-61		9-에틸-N-[(3S)-1-{[1-(메톡시메틸)시클로프로필]카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 437, 실측치 437
2-62		1-[[{(3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로펜탄카르보니트릴	계산치 446, 실측치 446
2-63		(시스 및 트랜스)-3-{[(3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로부탄올	계산치 423, 실측치 423

[1129]

2-64		(R 및 S)-5-{{{(3S)-3-{{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}피롤리딘-2-온	계산치 436, 실측치 436
2-65		1-{{{(3S)-3-{{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로프로판 카르보니트릴	계산치 418, 실측치 418
2-66		1-{{{(3S)-3-{{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로프로판 올	계산치 409, 실측치 409
2-67	<td>9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-{{{(3S)-1-{{{(S 및 R)-2-메틸테트라히드로푸란-2-일]카르보닐}피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민</td> <td>계산치 437, 실측치 437</td>	9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-{{{(3S)-1-{{{(S 및 R)-2-메틸테트라히드로푸란-2-일]카르보닐}피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민	계산치 437, 실측치 437

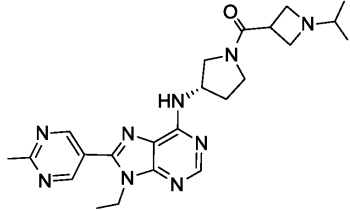
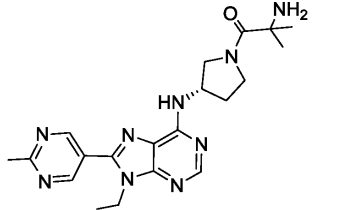
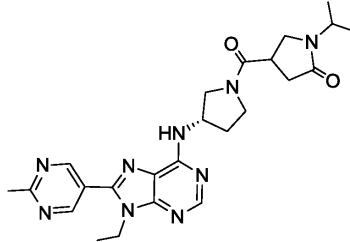
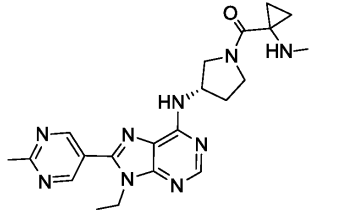
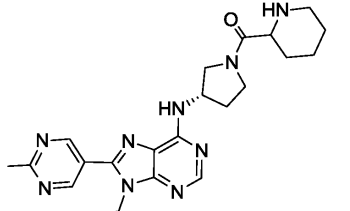
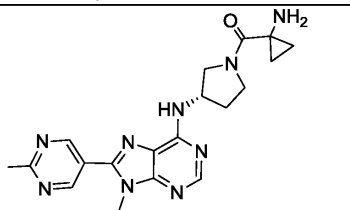
[1130]

2-69		[(3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일](1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메타논	계산치 433, 실측치 433
2-70		9-에틸-N-{(3S)-1-[(5-메틸이속사졸-3-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 434, 실측치 434
2-71		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-{(3S)-1-[(5-메틸-1,2,3-티아디아졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민	계산치 451, 실측치 451
2-72		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-{(3S)-1-[(1,3-옥사졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 420, 실측치 420
2-73		9-에틸-N-{(3S)-1-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 433, 실측치 433

[1131]

2-74		9-에틸-N-((3S)-1-((4-메틸-1,3-옥사졸-5-일)카르보닐)피롤리딘-3-일)-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 434, 실측치 434
2-75		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-((3S)-1-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)카르보닐)피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 434, 실측치 434
2-76		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-((3S)-1-((1,3-옥사졸-5-일)카르보닐)피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 420, 실측치 420
2-77		N-((3S)-1-((비시클로[1.1.1]헵트-1-일)카르보닐)피롤리딘-3-일)-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 419, 실측치 419
2-78		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-((3S)-1-((피페리딘-4-일)카르보닐)피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 436, 실측치 436

[1132]

2-79		9-에틸-N-[(3S)-1-{{1-(1-메틸에틸)아세트리딘-3-일}카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 450, 실측치 450
2-80		N-[(3S)-1-(2-아미노-2-메틸프로파노일)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 410, 실측치 410
2-81		(R 및 S)-4-{{(3S)-3-{{9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일}아미노}피롤리딘-1-일}카르보닐}-1-(1-메틸에틸)피롤리딘-2-온	계산치 478, 실측치 478
2-82		9-에틸-N-[(3S)-1-{{1-(메틸아미노)시클로프로필}카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 422, 실측치 422
2-83		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-((R 및 S)-피페리딘-2-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 436, 실측치 436
2-84		N-{{(3S)-1-[(1-아미노시클로프로필)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 408, 실측치 408

[1133]

2-90		9-에틸-N-[(3S)-1-{[(1R,2S)-2-메틸시클로프로필]카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 407, 실측치 407
2-91		9-에틸-N-[(3S)-1-{[(1S,2R)-2-메틸시클로프로필]카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 407, 실측치 407
2-92		9-에틸-N-[(3S)-1-{[(1R,2R)-2-메틸시클로프로필]카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 407, 실측치 407
2-93		9-에틸-N-[(3S)-1-{[(1S,2S)-2-메틸시클로프로필]카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 407, 실측치 407
2-94		N-[(2R,3S)-1-(시클로프로필카르보닐)-2-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 407, 실측치 407
2-95		(R 및 S)-N-[1-(시클로프로필카르보닐)-4,4-디메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 421, 실측치 421

[1135]

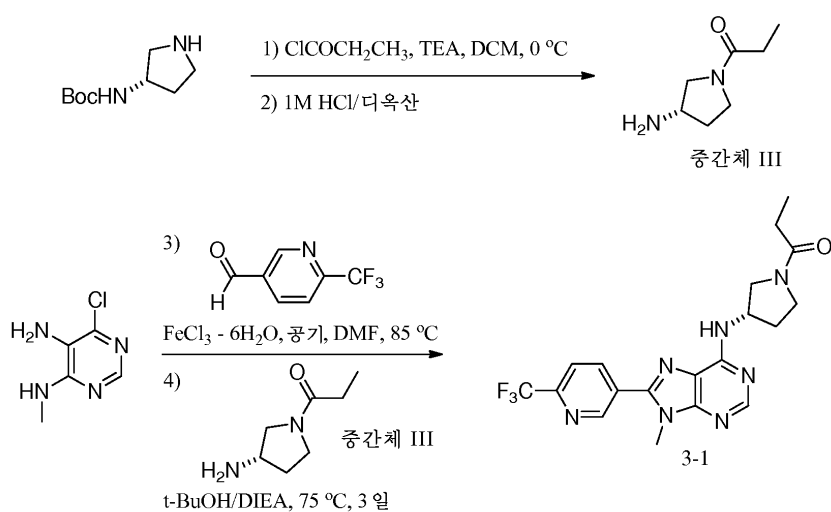
2-96		1-(시클로프로필카르보닐)-4-{(3R,4R) 및 (3S,4S)- [9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-3-올	계산치 409, 실측치 409
2-97		1-(시클로프로필카르보닐)-4-{(3R,4R) 또는 (3S,4S)- [9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-3-올	계산치 409, 실측치 409
2-98		시스-4-{[(3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로헥산올	계산치 451, 실측치 451
2-99		트랜스-4-{[(3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로헥산올	계산치 451, 실측치 451
2-100		시스-4-{[(3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일](메틸)아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}시클로헥산올	계산치 465, 실측치 465
2-101		9-에틸-N-{(3S)-1-[(3R 또는 3S)-테트라하드로푸란-3-일]카르보닐}피롤리딘-3-일}-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 476, 실측치 476

[1136]

2-102		9-에틸-N-[(3S)-1-[(3S 또는 3R)-테트라히드로푸란-3-일카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 476, 실측치 476
2-103		9-에틸-N-[(3S)-1-[(2S 또는 2R)-테트라히드로푸란-2-일카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 476, 실측치 476
2-104		9-에틸-N-[(3S)-1-[(2R 또는 2S)-테트라히드로푸란-2-일카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 476, 실측치 476
2-105		9-에틸-N-[(3S)-1-[(시스-3-메톡시시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 490, 실측치 490
2-106		9-에틸-N-[(3S)-1-[(트랜스-3-메톡시시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일]-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 490, 실측치 490

표 3의 화합물 실시예

실시예 4: 화합물 3-1의 제조.



단계 1: (S)-tert-부틸 (1-프로피오닐피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조.

건조 DCM (3 mL) 중 프로피오닐 클로라이드 (2.19 g, 23.6 mmol)의 용액을 건조 DCM (17 mL) 중 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트 (4.00 g, 21.5 mmol) (알파 에이사(Alfa Aesar)로부터 입수가가능함) 및 트리에틸아민

(4.34 g, 43.0 mmol)의 용액에 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 질소 분위기 하에 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 물 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (30 mL×2)으로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-tert-부틸 (1-프로피오닐피롤리딘-3-일)카르바메이트를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1143] 단계 2: 중간체 III; (S)-1-(3-아미노피롤리딘-1-일)프로판-1-온의 제조.

[1144] 디옥산 (5 mL) 중 (S)-tert-부틸 (1-프로피오닐피롤리딘-3-일)카르바메이트 (4.5 g, 18 mmol)의 용액에 디옥산 중 1 N HCl (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 포화 수성 Na₂CO₃을 사용하여 9-10으로 조정하였다. 수성 층을 진공 하에 건조시키고, MeOH (30 mL×2)로 추출하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-1-(3-아미노피롤리딘-1-일)프로판-1-온 (중간체 III)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1145] 단계 3: 6-클로로-9-메틸-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린의 제조.

[1146] DMF (1 mL) 중 6-클로로-N⁴-메틸피리미딘-4,5-디아민 (300 mg, 1.89 mmol)의 용액을 염화철(III) 6수화물 (204 mg, 0.756 mmol)에 이어서 6-(트리플루오로메틸)니코틴알데히드 (364 mg, 2.08 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 반응 혼합물을 통해 공기를 버블링시키면서 48시간 동안 가열하였다. 다음에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (30 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (30 mL×2)으로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 SiO₂ 상에서 크로마토그래피 (MeOH/DCM; 1/60에서 1/40)에 의해 정제하여 6-클로로-9-메틸-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.51-8.49 (m, 1 H), 7.97-7.95 (m, 1 H), 4.09 (s, 3 H); MS (EI) 계산치 C₁₂H₈ClF₃N₅ [M+H]⁺, 314; 실측치, 314.

[1147]

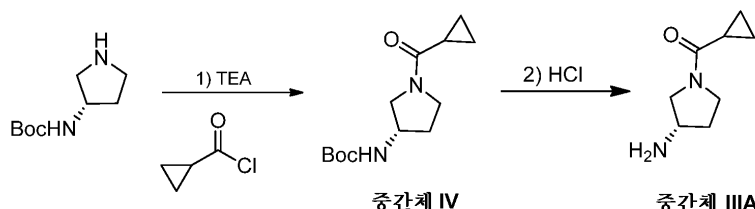
[1148] 단계 4: 3-1; (S)-1-(3-((9-메틸-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온의 제조.

[1149] 6-클로로-9-메틸-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린 (50 mg, 0.16 mmol) 및 중간체 III, (S)-1-(3-아미노피롤리딘-1-일)프로판-1-온 (28.0 mg, 0.192 mmol)을 1:1 t-BuOH/DIEA의 혼합물 (2 mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 3일 동안 질소 분위기 하에 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용-TLC (MeOH/DCM = 1/20)에 의해 정제하여 3-1을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (s, 1 H), 8.49 – 8.48 (m, 1 H), 8.36 – 8.34 (m, 1 H), 7.92 – 7.90 (m, 1 H), 5.99 – 5.98 (m, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.00 – 3.97 (m, 3 H), 3.95 – 3.76 (m, 1 H), 3.70 – 3.63 (m, 2 H), 3.51 – 3.48 (m, 1 H), 2.48 – 2.28 (m, 3 H), 2.20 – 2.16 (m, 1 H), 1.21 – 1.16 (m, 3 H); MS (EI) 계산치 C₁₉H₂₁F₃N₇O [M+H]⁺, 420; 실측치, 420.

[1150]

[1151] 실시예 4A: 중간체 IIIA의 제조.



[1152]

[1153] 단계 1: 중간체 IV의 제조.

[1154] DCM (100 mL) 중 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트 (알파 에이사로부터 입수가가능함) (8.1 g, 44 mmol) 및 트리에틸아민 (9 mL, 44 mmol)의 혼합물에 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (5.0 g, 48 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 첨가한 후, 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM (200

ml)으로 희석하고, 수성 NaHCO_3 (100 mL x 2) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, (S)-tert-부틸 1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일)카르바메이트 (중간체 IV)을 수득하였다.

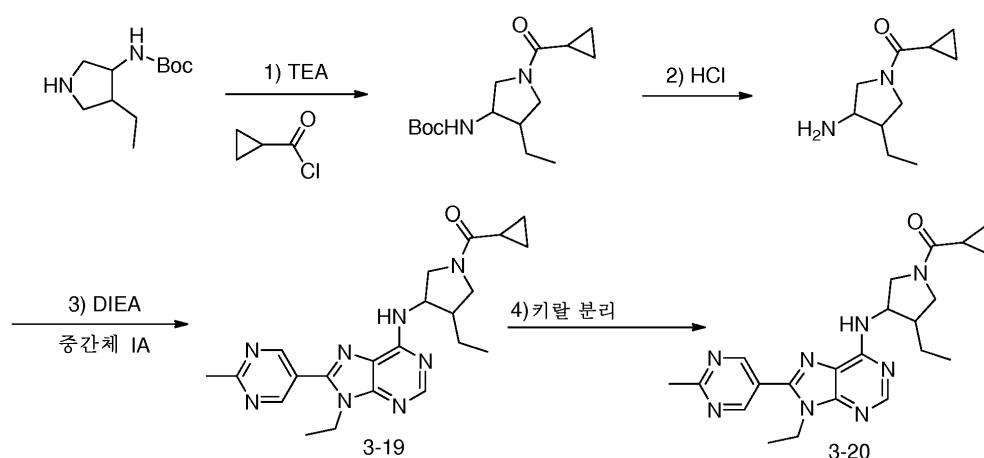
MS (ESI) 계산치 $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255; 실측치: 255.

단계 2: 중간체 IIIA의 제조.

DCM (20 mL) 중 (S)-tert-부틸 1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일)카르바메이트 (6.35 g, 24.9 mmol)의 용액에, 디옥산 중 HCl 20 mL을 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매 제거 후, (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(시클로프로필)메타논 염화수소 (중간체 IIIA)를 오일로서 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 155, 실측치: 155.

실시에 4B: 화합물 3-19 및 3-20의 제조.



단계 1: tert-부틸 1-(시클로프로판카르보닐)-(3R,4S 및 3S,4R)-4-에틸피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조.

DCM (3 mL) 중 tert-부틸 4-에틸피롤리딘-3-일)카르바메이트 (500 mg, 2.3 mmol) (EP1757598 A1 2007 Col 16에 기재됨)의 용액에 TEA (0.64 mL, 4.6 mmol) 및 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (0.23 mL, 2.5 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 유지하였다. 이어서, 반응물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (PE:EA=4:1로 용리)에 의해 정제하여 tert-부틸 1-(시클로프로판카르보닐)-(3R,4S 및 3S,4R)-4-에틸피롤리딘-3-일)카르바메이트를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 $(\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 283; 실측치, 283.

단계 2: (3R,4S 및 3S,4R)-(3-아미노-4-에틸피롤리딘-1-일)(시클로프로필)메타논 히드로클로라이드의 제조.

무수 디클로로메탄 (5 mL) 중 tert-부틸 1-(시클로프로판카르보닐)-(3R,4S 및 3S,4R)-4-에틸피롤리딘-3-일)카르바메이트 (500 mg, 1.8 mmol)의 용액을 함유하는 25-mL 둥근 바닥 플라스크에 HCl/디옥산 (2 mL, 디옥산 중 4.0 M)을 첨가하고, 내용물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 (2 x 5 mL)로 연화처리하여 (3R,4S 및 3S,4R)-(3-아미노-4-에틸피롤리딘-1-일)(시클로프로필)메타논 히드로클로라이드를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 $(\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O})$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 183; 실측치, 183.

단계 3: 3-19의 제조.

t-BuOH (5 mL) 중 (3R,4S 및 3S,4R)-(3-아미노-4-에틸피롤리딘-1-일)(시클로프로필)메타논 히드로클로라이드 (100 mg, 0.46 mmol)의 용액에 실온에서 DIEA (0.7 mL, 4 mmol) 및 중간체 IA (110 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 85°C로 가열하고, 이 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 제거하고, 이에 따라 수득한 잔류물을 정제용 HPLC [칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 10 μm OBD, 19 x 250 mm; 이동상: A:

물 (10 mM NH_4HCO_3), B: MeCN; 유량: 30 mL/분; UV 검출: 214/254 nm]에 의해 정제하여 3-19를 수득하였다.

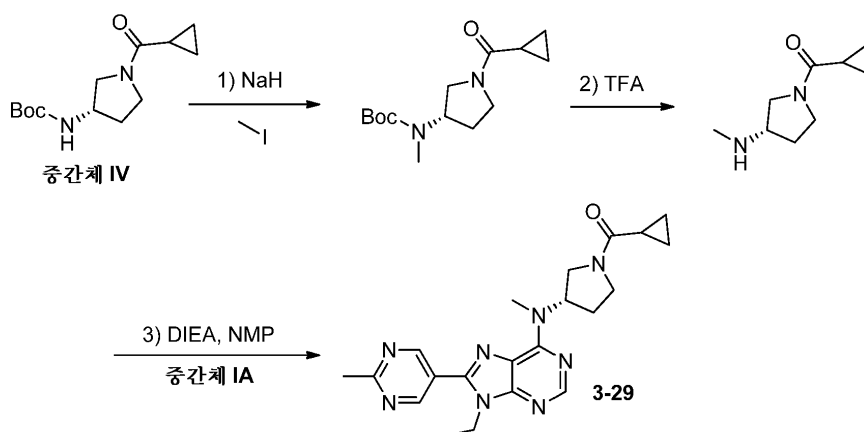
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.14 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 4.80 – 4.50 (m, 1H), 4.43 – 4.40 (m, 2H), 4.40 – 3.87 (m, 2H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 3.40 – 3.10 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.00 – 1.70 (m, 2H), 1.60 – 1.25 (m, 4H), 1.07 – 1.01 (m, 3H), 0.91 – 0.86 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 421; 실측치, 421.

단계 4: 3-20의 제조.

화합물 3-19를 하기 조건: 칼럼 OJ-H 4.6 x 250mm 5 μm , CO_2 유량 = 2.55, 공용매: MeOH:MeCN=1:1(0.1%DEA), 공용매 유량 0.45, 칼럼 온도 40 $^\circ\text{C}$ 를 이용하여 키랄 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하여 3-20 (용리 시간 4.0분)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.14 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 4.80 – 4.50 (m, 1H), 4.43 – 4.40 (m, 2H), 4.40 – 3.87 (m, 2H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 3.40 – 3.10 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.00 – 1.70 (m, 2H), 1.60 – 1.25 (m, 4H), 1.07 – 1.01 (m, 3H), 0.91 – 0.86 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 421; 실측치, 421.

실시예 4C: 화합물 3-28의 제조.



단계 1: (S)-tert-부틸 1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일(메틸)카르바메이트의 제조.

아이오도메탄 (123 mg, 0.865 mmol)을 DMF (3 ml) 중 중간체 IV (200 mg, 0.79 mmol) 및 수산화나트륨 (62.9 mg, 1.57 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 30 $^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조 (S)-tert-부틸 1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일(메틸)카르바메이트를 직접 후속 단계에 사용하였다.

MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 269; 실측치, 269.

단계 2: (S)-시클로프로필(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄올, 트리플루오로아세테이트 염의 제조.

2,2,2-트리플루오로아세트산 (76 mg, 0.67 mmol)을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 DCM (6 ml) 중 (S)-tert-부틸 1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일(메틸)카르바메이트 (180 mg, 0.67 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 30 $^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 (S)-시클로프로필(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄올, 트리플루오로아세테이트 염을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 169; 실측치, 169.

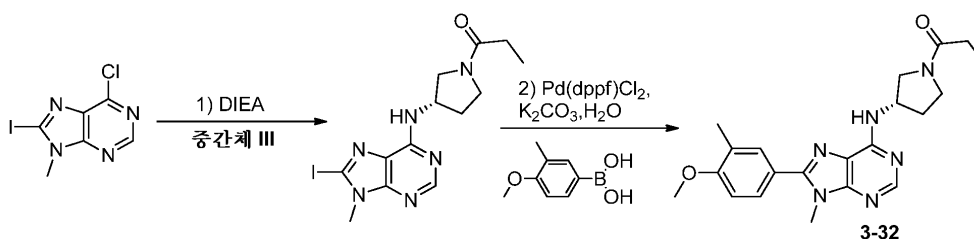
단계 3: 화합물 3-29의 제조.

N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (307 mg, 2.38 mmol)을 NMP (5 ml) 중 6-클로로-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-

5-일)-9H-퓨린 (중간체 IA) (131 mg, 0.476 mmol) 및 (S)-시클로프로필(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)메탄올, 트리플루오로아세트산 염 (80 mg, 0.30 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC (C-18)에 의해 아세토니트릴/물 + 0.05% NH₃으로 용리시키면서 정제하여 화합물 3-29를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.13 (s, 2H), 8.34 (m, 1H), 6.30 – 6.20 (s, 1H), 4.43 – 4.41 (m, 2H), 4.32 – 3.40 (m, 7H), 2.82 (s, 3H), 2.51 – 2.20 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 1H), 1.43 (m, 3H), 0.95 – 0.84 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 (C₂₁H₂₇N₈O) [M+H]⁺, 407; 실측치, 407.

실시예 4D: 화합물 3-32의 제조.



단계 1: (S)-1-(3-(8-아이오도-9-메틸-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-올의 제조.

6-클로로-8-아이오도-9-메틸-9H-퓨린 (이 물질의 제조는 문헌 [Jin, Chunyang; Burgess, Jason P.; Rehder, Kenneth S.; Brine, George A. Synthesis, 2007, 2, p. 219 – 224]에 기재되어 있음) (500 mg, 1.7 mmol) 및 (S)-1-(3-아미노피롤리딘-1-일)프로판-1-올 (중간체 III) (그의 중성 형태로) (266 mg, 1.87 mmol)을 t-BuOH:DIPEA의 혼합물 (1:1, 6 mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 36시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 10:10)에 의해 정제하여 (S)-1-(3-(8-아이오도-9-메틸-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-올을 수득하였다.

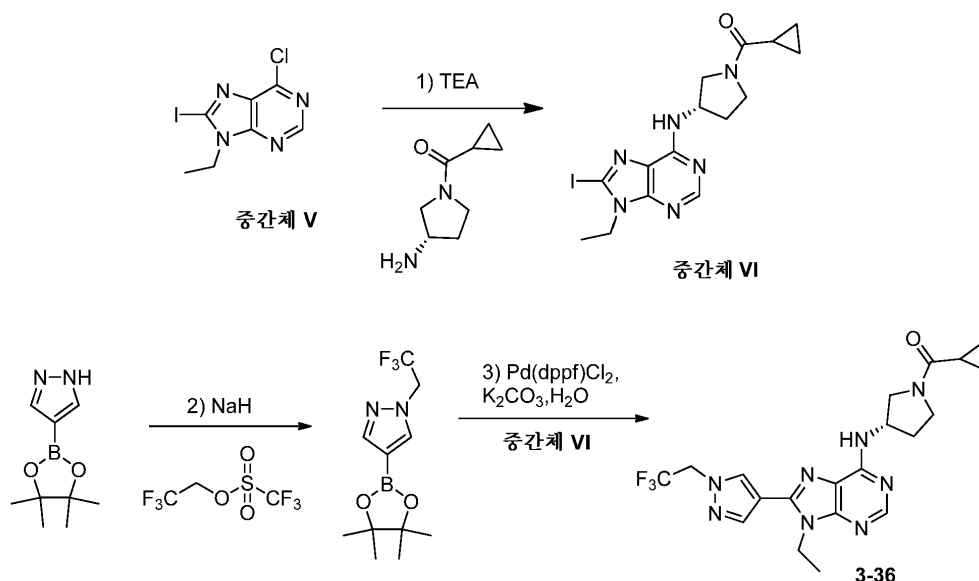
MS (ESI) 계산치 (C₁₃H₁₈IN₆O) [M+H]⁺, 401; 실측치, 401.

단계 2: 3-32의 제조.

H₂O (1.5 mL) 및 디옥산 (5 mL) 중 (S)-1-(3-(8-아이오도-9-메틸-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-올 (100 mg, 0.26 mmol), 4-메톡시-3-메틸페닐보론산 (47 mg, 0.28 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 0.013 mmol) 및 K₂CO₃ (110 mg, 0.78 mmol)의 혼합물을 110℃에서 질소 분위기 하에 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 채우고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 5:10)에 의해 정제하여 3-32를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.31 (s, 1 H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.11 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 4.95 – 4.80 (m, 1H), 3.94 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.00 – 3.55 (m, 4 H), 2.50 – 2.39 (m, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.30 – 2.36 (m, 1 H), 1.18 – 1.11 (m, 3 H). MS (ESI) 계산치 (C₂₁H₂₇N₆O₂) [M+H]⁺, 395; 실측치, 395.

[1192] 실시예 4E: 화합물 3-36의 제조.



[1193]

[1194] 단계 1: (S)-시클로프로필(3-((9-에틸-8-아이오도-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메탄올의 제조.

[1195] t-BuOH (5 ml) 중 중간체 V (0.5 g, 2 mmol), 중간체 IIIA (그의 중성 형태로) (0.250 g, 1.62 mmol), 및 트리에틸아민 (3 ml, 21 mmol)의 혼합물을 환류 하에 2일 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 진공 하에 농축시키고, 그 후에 DCM (30 ml)을 첨가하고, 유기 층을 물 (20 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM:MeOH=30:1로 용리시키면서 정제하여 (S)-시클로프로필(3-((9-에틸-8-아이오도-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메탄올 (중간체 VI)을 수득하였다.

[1196] MS (ESI) 계산치 (C₁₅H₂₀IN₆O) [M+H]⁺, 427; 실측치, 427.

[1197] 단계 2: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸의 제조.

[1198] 수소화나트륨 (61.8 mg, 1.55 mmol)을 DMF (5 ml) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (150 mg, 0.77 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (269 mg, 1.16 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 (6 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 8 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸을 수득하였다.

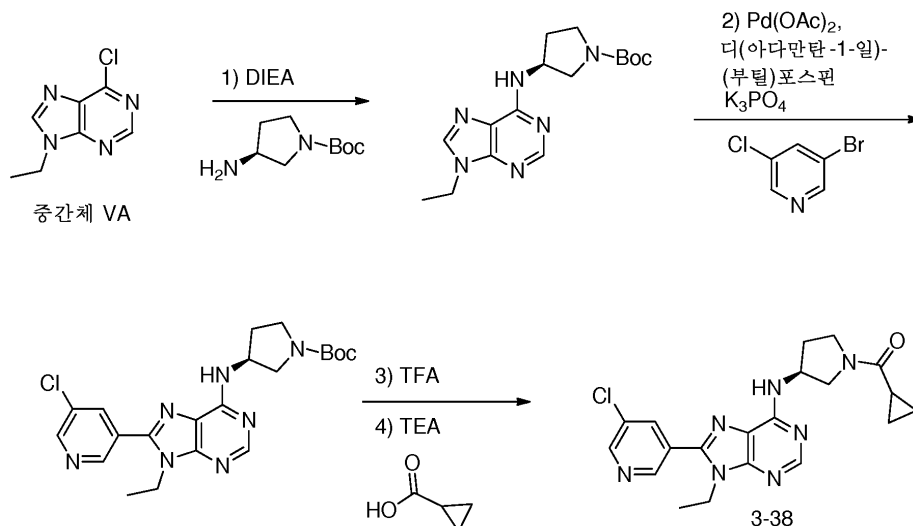
[1199] MS (ESI) 계산치 (C₁₁H₁₇BF₃N₂O₂) [M+H]⁺, 277; 실측치, 277.

[1200] 단계 3: 3-36의 제조.

[1201] PdCl₂(dppf) (11 mg, 0.014 mmol)를 디옥산 (5 ml) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸 (50 mg, 0.18 mmol), 중간체 VI (77 mg, 0.18 mmol) 및 K₂CO₃ (62.6 mg, 0.453 mmol)의 혼합물에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 N₂ 하에 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 (6 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 6 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 정제용 역상 HPLC (C-18)에 의해 아세토니트릴/물 + 0.05% NH₃으로 용리시키면서 정제하여 3-37을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.13 (q, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.05 – 4.90 (m, 1H), 4.48 – 4.42 (m, 2H), 4.21 – 3.60 (m, 4H), 2.52 – 2.05 (m, 2H), 1.95 – 1.70 (m, 1H), 1.45 (t, $J = 8.8$ Hz, 3H), 0.95 – 0.75 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 449; 실측치, 449.

실시예 4F: 화합물 3-38의 제조.



단계 1: (S)-tert-부틸 3-(9-에틸-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성.

N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (5.31 g, 41.1 mmol)을 t-BuOH (25 ml) 중 중간체 VA (2.5 g, 14 mmol) 및 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (3.06 g, 16.4 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 (30 mL)로부터 재결정화하였다. 고체를 수집하고, 진공 하에 실온에서 건조시켜 (S)-tert-부틸 3-(9-에틸-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 333; 실측치, 333.

단계 2: (S)-tert-부틸 3-(8-(5-클로로피리딘-3-일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성.

DMA (3 ml) 중 디아세톡시팔라듐 (40.5 mg, 0.181 mmol) 및 디(아다만탄-1-일)-(부틸)포스핀 (129 mg, 0.361 mmol)을 2분 동안 탈기하고, N_2 하에 실온에서 15분 동안 교반하였다. N_2 하에, (S)-tert-부틸 3-((9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.90 mmol), 3-브로모-5-클로로피리딘 (521 mg, 2.71 mmol), 피발산 (138 mg, 1.35 mmol) 및 탄산칼륨 (575 mg, 2.71 mmol)의 혼합물을 실온에서 촉매 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 N_2 로 탈기하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하면서 130℃로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고, 합한 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (이솔루트 플래쉬(Isolute Flash) Si; 10 g 사전 패킹, EtOAc:헥산 (3:1)으로 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 444; 실측치, 444.

단계 3: (S)-8-(5-클로로피리딘-3-일)-9-에틸-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, TFA의 합성.

2,2,2-트리플루오로아세트산 (231 mg, 2.03 mmol)을 DCM (3 ml) 중 (S)-tert-부틸 3-((8-(5-클로로피리딘-3-일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (180 mg, 0.41 mmol)의 용액에 0℃에서 첨가하고, 혼합물이 25℃로 되도록 하였고, 여기서 이를 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응

혼합물을 농축시키고, 에테르로 세척하여 (S)-8-(5-클로로피리딘-3-일)-9-에틸-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민을 TFA 염으로서 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_{16}H_{19}ClN_7$) $[M+H]^+$, 344; 실측치, 344.

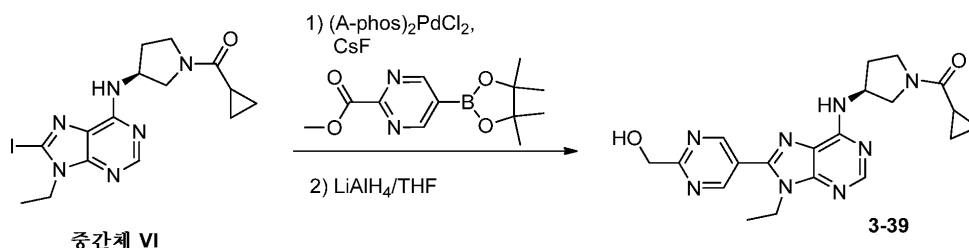
단계 4: (S)-3-(8-(5-클로로피리딘-3-일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-일)(시클로프로필)메탄올 (3-38)의 합성:

시클로프로판카르보닐 클로라이드 (25.1 mg, 0.240 mmol)를 DCM (3 ml) 중 (S)-8-(5-클로로피리딘-3-일)-9-에틸-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민 (75 mg, 0.22 mmol) 및 트리에틸아민 (66.2 mg, 0.654 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 메탄올로 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 역상 HPLC (C-18)에 의해 아세토니트릴/물 + 0.05% NH_3 으로 용리시키면서 정제하여 화합물 3-38을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6):

δ 8.97 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.39 – 8.33 (m, 3H), 4.95 – 4.60 (m, 1H), 4.34 – 4.29 (m, 2H), 4.05 – 3.30 (m, 4H), 2.40 – 1.95 (m, 2H), 1.75 – 1.65 (m, 1H), 1.32 – 1.28 (m, 3H), 0.73 – 0.69 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 ($C_{20}H_{23}ClN_7O$) $[M+H]^+$, 412; 실측치, 412.

실시예 4G: 화합물 3-39의 제조.



단계 1: (S)-메틸 5-(6-(1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-일)피리미딘-2-카복실레이트의 제조.

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (20 mL) 및 메탄올 (5 mL) 중 중간체 VI (500 mg, 1.2 mmol)의 용액에 메틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-카복실레이트 (930 mg, 3.5 mmol) (출처: WO2007/84786 A1), 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II) ((A-phos) $_2PdCl_2$) (84 mg, 0.12 mmol) 및 플루오린화세슘 (720 mg, 4.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 (50 와트)에서 110°C에서 3시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 1-2% 메탄올을 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 (S)-메틸 5-(6-(1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-일)피리미딘-2-카복실레이트를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_{21}H_{25}N_8O_3$) $[M+H]^+$, 437; 실측치, 437.

단계 2: 3-39의 제조.

테트라히드로푸란 (10 mL) 중 (S)-메틸 5-(6-(1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-일)피리미딘-2-카복실레이트 (46 mg, 0.11 mmol)의 용액에 수소화알루미늄리튬 (8 mg, 0.2 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 15분 동안, 이어서 40°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C에서 물 (0.5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 여과하였다. 필터 케이크를 테트라히드로푸란 (100 mL)으로 세척하였다. 여과물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC [칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 OBD 19 x 100 mm 5 μm ; 이동상: A: 물, 10 mmol 중탄산암모늄 함유, B: 아세토니트릴 (22%-40%); 유량: 30 mL/분; UV 검출: 254/220 nm]에 의해 정제하여 3-39를 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.23 (s, 2H), 8.37 (m, 1H), 5.00 – 4.80 (m, 3H), 4.47 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.30 – 3.50 (m, 4H), 2.52 – 2.10 (m, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.48 (m, 3H), 0.94 – 0.82 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 (C₂₀H₂₅N₈O₂) [M+H]⁺, 409; 실험치, 409.

[1224]

화합물 3-1 내지 3-15, 3-23 내지 3-25, 3-27을 상응하는 알데히드 및 중간체 III 또는 IIIA를 사용하여 실시예 4와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1225]

화합물 3-16 내지 3-18, 3-22, 3-26을 상응하는 Boc-보호된 아민을 사용하여 실시예 4B와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1226]

화합물 3-21을 트랜스-(4-플루오로-피롤리딘-3-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (신노베이터, 인크.(Synnovator, Inc.)로부터 입수가가능함)를 사용하여 실시예 4B와 유사한 방식으로 제조하였다. 이어서, 라세미 혼합물을 하기 조건: 칼럼 OD-H 6 x 250mm 5μm, CO₂ 유량 2.1, 공용매 MeOH, 공용매 유량 0.9, 칼럼 온도 40 °C를 이용하여 키랄 SFC 상에서 분리하여 단일 거울상이성질체 (체류 시간 3.7분)를 수득하였다.

[1227]

화합물 3-28을 아이오도메탄 대신에 아이오도에탄을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4C와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1228]

화합물 3-30을 중간체 IIIA 및 6-클로로-9-에틸-8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-9H-퓨린으로부터 실시예 4, 단계 4와 유사한 방식으로 제조하였다. 6-클로로-9-에틸-8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-9H-퓨린을 중간체 V 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,3,2-디옥사보롤란으로부터 실시예 1E, 단계 3과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1229]

화합물 3-31 및 3-33 내지 3-35를 실시예 4D와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1230]

화합물 3-36을 실시예 4E, 단계 3과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1231]

화합물 3-37을 실시예 4G, 단계 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1232]

[1233]

<표 3>

화합물	구조	화합물 명칭	MS [M+H] ±
3-1		(S)-1-(3-((9-메틸-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	계산치 420, 실측치 420
3-2		(S)-1-(3-((9-메틸-8-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	계산치 391, 실측치 391
3-3		(S)-1-(3-((8-(1H-인다졸-5-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	계산치 391, 실측치 391
3-4		(S)-1-(3-((8-(1H-인돌-6-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	계산치 390, 실측치 390
3-5		(S)-1-(3-((9-메틸-8-(6-메틸피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	계산치 366, 실측치 366

[1234]

3-6		(S)-1-(3-((8-(1H-인다졸-6-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	계산치 391, 실측치 391
3-7		(S)-1-(3-((8-(6-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	계산치 450, 실측치 450
3-8		(S)-1-(3-((8-(1H-인돌-5-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	계산치 390, 실측치 390
3-9		3-플루오로-5-(9-메틸-6- {[(3S)-1- 프로파노일피롤리딘-3- 일]아미노}-9H-퓨린-8- 일)페놀	계산치 385, 실측치 385
3-10		8-(3-플루오로-4-메톡시페닐)- 9-메틸-N-[(3S)-1- 프로파노일피롤리딘-3-일]- 9H-퓨린-6-아민	계산치 399, 실측치 399
3-11		9-메틸-8-(5-메틸-1-페닐-1H- 피라졸-4-일)-N-[(3S)-1- 프로파노일피롤리딘-3-일]- 9H-퓨린-6-아민	계산치 431, 실측치 431

[1235]

3-12		8-(1-에틸-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-9-메틸-N-[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 383, 실측치 383
3-13		8-(5-아미노피리딘-3-일)-9-메틸-N-[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 367, 실측치 367
3-14		8-(6-클로로피리딘-3-일)-9-메틸-N-[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 386, 실측치 386
3-15		9-메틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 367, 실측치 367
3-16		N-[(3R,4R 및 3S,4S)-1-(시클로프로필카르보닐)-4-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 407, 실측치 407
3-17		(R 및 S)-N-[5-(시클로프로필카르보닐)-5-아자스피로[2.4]헵트-7-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 419, 실측치 419

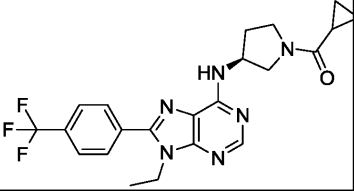
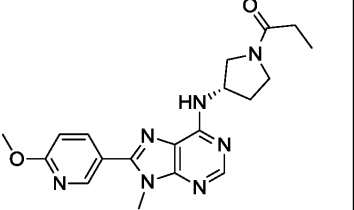
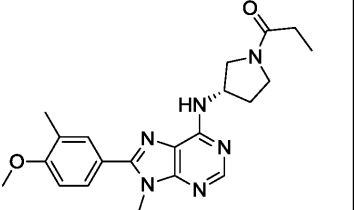
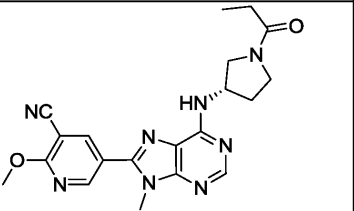
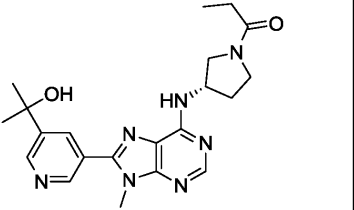
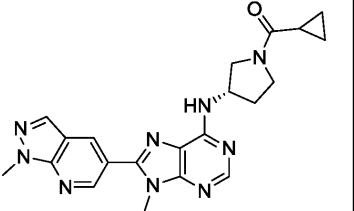
[1236]

3-18		N-[(R 및 S)-1-(시클로프로필카르보닐)-3-메틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 407, 실측치 407
3-19		N-[(3R,4S 및 3S,4R)-1-(시클로프로필카르보닐)-4-에틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 421, 실측치 421
3-20		N-[(3R,4S 또는 3S,4R)-1-(시클로프로필카르보닐)-4-에틸피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 421, 실측치 421
3-21		N-[(3R,4R 또는 3S,4S)-1-(시클로프로필카르보닐)-4-플루오로피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 411, 실측치 411
3-22		N-[(3R,4S 및 3S,4R)-1-(시클로프로필카르보닐)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 461, 실측치 461
3-23		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 379, 실측치 379

[1237]

3-24		N-[(3S)-1-(5-ethyl-8-(1H-피리딘-2-일]-9-에틸-8-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 417, 실측치 417
3-25		8-(5-클로로-6-메톡시피리딘-3-일)-N-[(3S)-1-(5-ethyl-8-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 442, 실측치 442
3-26		N-[(3R,4S 및 3S,4R)-1-(5-ethyl-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 411, 실측치 411
3-27		9-메틸-8-[4-(4-메틸술포닐)페닐]-N-[(3S)-1-(5-ethyl-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 429, 실측치 429
3-28		N-[(3S)-1-(5-ethyl-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 421, 실측치 421
3-29		N-[(3S)-1-(5-ethyl-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 407, 실측치 407

[1238]

3-30		N-[(3S)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-에틸-6H-퓨린-3-일]-9-에틸-8-[(4-(트리플루오로메틸)페닐)-9H-퓨린-6-아민	계산치 445, 실측치 445
3-31		8-(6-메톡시피리딘-3-일)-9-메틸-N-[(3S)-1-(4-프로파노일피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 382, 실측치 382
3-32		8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-9-메틸-N-[(3S)-1-(4-프로파노일피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 395, 실측치 395
3-33		2-메톡시-5-(9-메틸-6-[[[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]아미노}-9H-퓨린-8-일)피리딘-3-카르보닐트릴	계산치 407, 실측치 407
3-34		2-[5-(9-메틸-6-[[[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]아미노}-9H-퓨린-8-일)피리딘-3-일]프로판-2-올	계산치 410, 실측치 410
3-35		N-[(3S)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-에틸-8-(1-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 432, 실측치 432

[1239]

3-36		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 449, 실측치 449
3-37		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(5-페닐피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 454, 실측치 454
3-38		8-(5-클로로피리딘-3-일)-N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6-아민	계산치 412, 실측치 412
3-39		[5-(6-{[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-일)피리미딘-2-일]메탄올	계산치 409, 실측치 409

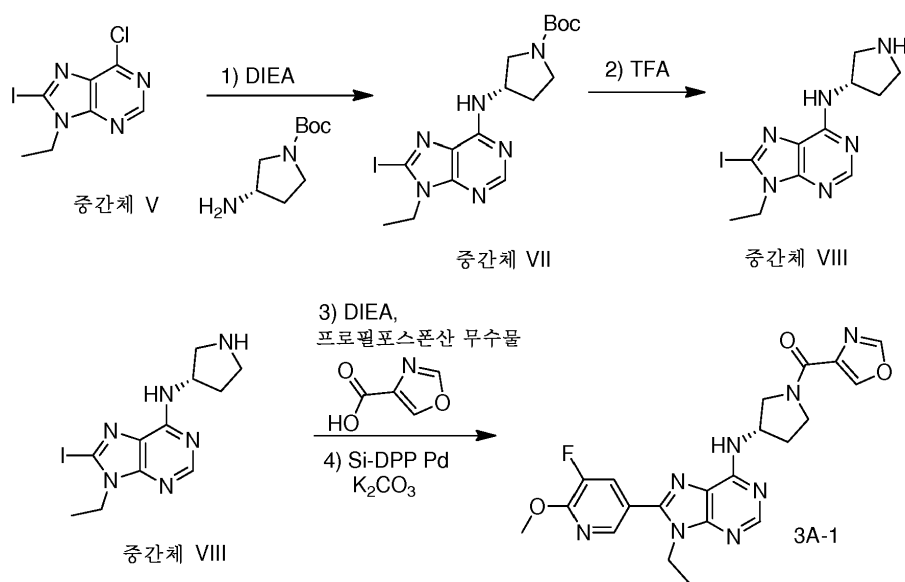
[1240]

[1241]

[1242]

표 3A의 화합물 실시예

실시예 5: 화합물 3A- 1의 제조



[1243]

[1244]

단계 1: (S)-tert-부틸 3-(9-에틸-8-아이오도-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 VII)의 제조.

[1245]

2-메틸프로판-2-올 (200 mL) 중 중간체 V (30 g, 0.097 mol)의 용액에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (37.4 g, 0.292 mol) 및 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (18 g, 0.097 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 85°C에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 물 (300 mL)을 첨가하여 쉼팅하고, 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하고, 유기 층을 합하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 고체를

여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 중 3% 메탄올로 용리시키면서 정제하여 (S)-tert-부틸 3-(9-에틸-8-아이오도-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 VII)를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_{16}H_{24}IN_6O_2$) $[M+H]^+$, 459; 실측치, 459.

단계 2: (S)-9-에틸-8-아이오도-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, TFA (중간체 VIII)의 제조.

둥근 바닥 플라스크에 DCM (35 mL) 중에 용해시킨 (S)-tert-부틸 3-((9-에틸-8-아이오도-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 VII) (1.0 g, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물에 TFA (3.4 mL, 44 mmol)를 주위 온도에서 적가하였다. 반응물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응물을 진공 하에 농축시켜 (S)-9-에틸-8-아이오도-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민 (중간체 VIII)을 TFA 염으로서 수득하였다.

MS ESI 계산치 $C_{11}H_{16}IN_6$ $[M+H]^+$ 359, 실측치 359.

단계 3: (S)-(3-((9-에틸-8-아이오도-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(옥사졸-4-일)메타논의 제조.

반응 용기에 중간체 VIII (TFA 염으로서) (0.052 g, 0.11 mmol) 및 옥사졸-4-카르복실산 (0.024 g, 0.21 mmol)을 채웠다. 다음에, DCM (1.1 mL), 및 DIEA (0.060 mL, 0.32 mmol)를 첨가하고, 반응물을 5분 동안 교반되도록 하였다. 다음에, 프로필포스폰산 무수물 용액 (0.10 mL, DMF 중 50% w/w)을 첨가하였다. 반응 용기를 마개를 막고, 주위 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (2.0 mL)로 희석하고, 상 분리기 SPE 카트리지를 사용하여 DCM (5.0 mL)으로 추출하였다. 수집된 유기부를 진공 하에 농축시켜 (S)-(3-((9-에틸-8-아이오도-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(옥사졸-4-일)메타논을 조 잔류물로서 수득하였다.

MS ESI 계산치 $C_{15}H_{17}IN_7O_2$ $[M+H]^+$ 454, 실측치 454.

단계 4: 3A-1의 합성.

마이크로웨이브 바이알에 (S)-(3-((9-에틸-8-아이오도-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(옥사졸-4-일)메타논 (0.050 g, 0.11 mmol), 3-플루오로-2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (0.090 g, 0.35 mmol), 제3 인산칼륨 (0.075 g, 0.35 mmol), 실리아카트(SiliaCat)® DPP-Pd (0.090 g, 0.023 mmol, 0.26 mmol/g) (실리사이클(Silicycle)로부터 입수가가능함), 디옥산 (1.0 mL), 및 물 (0.30 mL)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고 마이크로웨이브 하에 150℃에서 20분 동안 조사하였다. 이어서, 반응물을 물 (2.0 mL)로 희석하고, 상 분리기 SPE 카트리지를 사용하여 DCM (5.0 mL)으로 추출하였다. 수집된 용리액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 DMSO (1.0 mL)에 녹이고, 시린지 필터를 통해 통과시키고, 여과물을 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 0.1% v/v TFA 개질제)에 의해 정제하여 3A-1을 수득하였다.

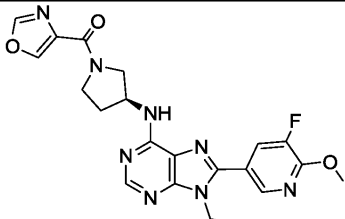
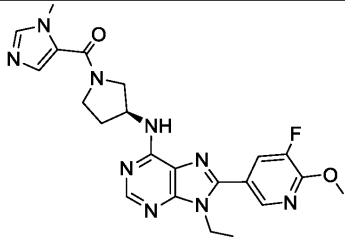
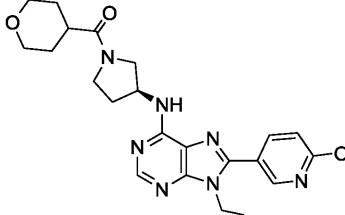
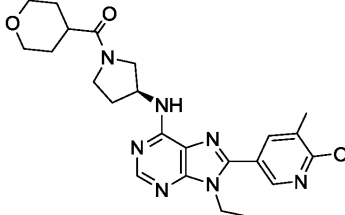
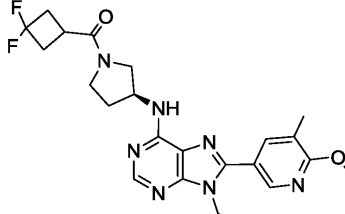
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ

8.62 – 8.60 (m, 1 H), 8.48 – 8.43 (m, 1 H), 8.41 – 8.39 (m, 1 H), 8.33 – 8.28 (m, 1 H), 8.12 – 8.08 (m, 1 H), 4.81 – 4.71 (m, 1 H), 4.28 – 4.23 (m, 2 H), 4.19 – 4.13 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.97 – 3.82 (m, 2 H), 3.73 – 3.67 (m, 1 H), 3.62 – 3.52 (m, 1 H), 2.28 – 2.07 (m, 2 H), 1.28 – 1.24 (m, 3 H). MS ESI 계산치 $C_{21}H_{22}FN_8O_3$ $[M+H]^+$ 453, 실측치 453.

화합물 3A-2 내지 3A-8을 실시예 5와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1257]

<표 3A>

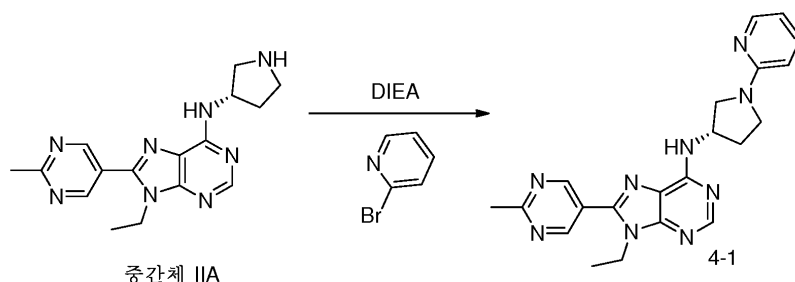
화합물	구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
3A-1		9-에틸-8-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-N-[(3S)-1-(1,3-옥사졸-4-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 453, 실측치 453
3A-2		9-에틸-8-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-N-[(3S)-1-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 466, 실측치 466
3A-3		9-에틸-8-(6-메톡시피리딘-3-일)-N-[(3S)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐)피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 452, 실측치 452
3A-4		9-에틸-8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-N-[(3S)-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일카르보닐)피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 466, 실측치 466
3A-5		N-[(3S)-1-((3,3-디플루오로시클로부틸)카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 472, 실측치 472

[1258]

3A-6		9-에틸-8-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)-N-{(3S)-1-[(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민	계산치 462, 실측치 462
3A-7		N-{(3S)-1-[(3,3-디플루오로시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 476, 실측치 476
3A-8		N-{(3S)-1-[(3,3-디플루오로시클로부틸)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9-에틸-8-(6-메톡시피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 458, 실측치 458

표 4의 화합물 실시예

실시예 6: 화합물 4-1의 제조



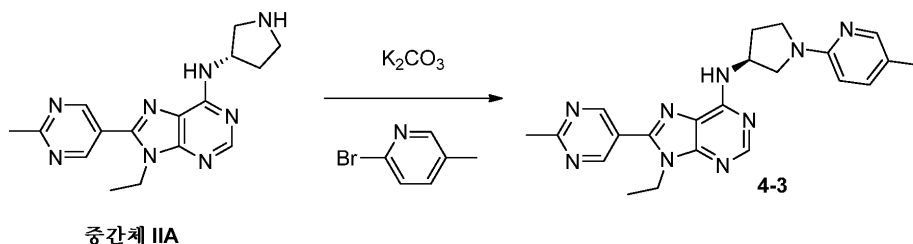
DIEA (2 mL) 중 (S)-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민 중간체 IIA (그의 중성 형태로) (60 mg, 0.185 mmol)의 용액에 2-브로모피리딘 (292 mg, 1.85 mmol)을 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 10시간 동안 90℃로 가열하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 물 (30 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였으며, 이를 역상 정제용 HPLC (이동상: A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), B: MeCN)에 의해 정제하여 4-1를 수득하였다.

^1H NMR (400

MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 9.12 (s, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.04 - 8.00 (m, 1 H), 7.59 - 7.51 (m, 1 H), 6.63 - 6.54 (m, 2 H), 5.05 - 4.95 (m, 1 H), 4.41 (q, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 3.95-3.54 (m, 4 H), 2.83 (s, 3 H), 2.54-2.22 (m, 2 H), 1.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_9$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 402; 실측치, 402.

[1265]

실시예 7: 화합물 4-3의 제조



[1266]

[1267]

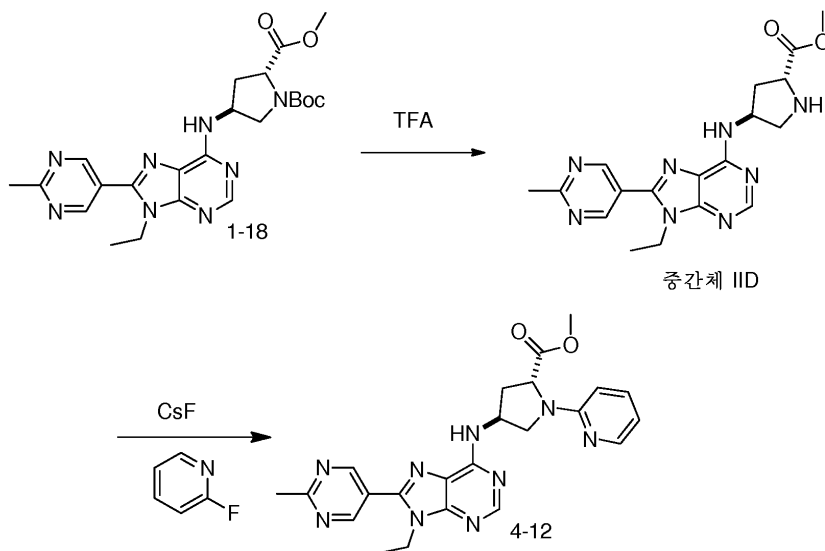
N-메틸피롤리돈 (3 mL) 중 중간체 IIA (100 mg, 0.31 mmol), 2-브로모-5-메틸피리딘 (58.0 mg, 0.34 mmol, 베이징 위즈덤 케미칼스 캄파니 리미티드(Beijing Wisdom Chemicals Co. Ltd.)로부터 상업적으로 입수가 가능함) 및 탄산칼륨 (85.2 mg, 0.62 mmol)의 반응 혼합물을 150℃에서 30분 동안 마이크로웨이브 방사선 (200 와트) 하에 조사하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물 (8 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 8 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 하기 조건: [(워터스(Waters)-2767-정제용): 칼럼: 엑스 브리지 C 18, 19 x 150mm; 이동상: 0.05% 중탄산암모늄을 함유하는 물 중 10-55% 아세토니트릴]을 이용하여 정제용 역상 HPLC에 의해 정제하여 (S)-9-에틸-N-(1-(5-메틸피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민 (4-3)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (br, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_9$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 416; 실측치, 416.

[1268]

[1269]

실시예 8: 화합물 4-12의 제조.



[1270]

[1271]

단계 1: (2R,4S)-메틸-4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-2-카르복실레이트, TFA (중간체 IID)의 제조.

[1272]

바이알을 DCM (5 mL) 중 (2R,4S)-1-tert-부틸 2-메틸 4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (화합물 1-18) (500 mg, 1.036 mmol)로 채웠다. 이 용액에 TFA (1.597 mL, 20.72 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 (2R,4S)-메틸-4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-2-카르복실레이트를 TFA 염 (중간체 IID)으로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_{18}H_{23}N_8O_2$) $[M+H]^+$, 383; 실측치, 383.

단계 2: 화합물 4-12의 제조.

아세트니트릴 (5 mL) 중 (2R,4S)-메틸 4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-2-카르복실레이트 (중간체 IID) (850 mg, 1.77 mmol) 및 DIEA (1.941 mL, 11.11 mmol)의 용액에 2-플루오로피리딘 (1.913 mL, 22.23 mmol) 및 플루오린화세슘 (338 mg, 2.223 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 130°C에서 48시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 역상 정제용 HPLC (MECN/물, 0.1% TFA 개질제 함유)에 의해 정제하여 화합물 4-12를 TFA 염으로서 수득하였다.

1H

NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) : δ 9.08 (s, 2H), 8.57 – 8.44 (m, 1H), 8.34 (넓은 s, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 1H), 7.77 (넓은 s, 1H), 6.80 (넓은 s, 2H), 5.02 – 4.81 (m, 2H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.70 – 3.51 (m, 4H), 2.74 – 2.66 (m, 3H), 2.64 – 2.38 (m, 2H), 1.33 – 1.22 (m, 3H). MS (EI) 계산치 $C_{23}H_{26}N_9O_2$ $[M+H]^+$, 460; 실측치 460.

화합물 4-2를 실시예 6과 유사한 방식으로 제조하였다.

화합물 4-4 내지 4-11을 실시예 7과 유사한 방식으로 제조하였다.

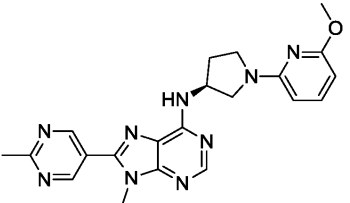
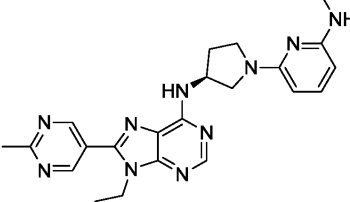
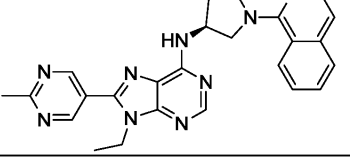
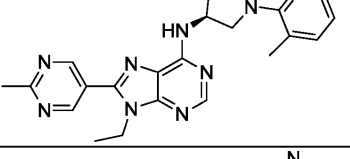
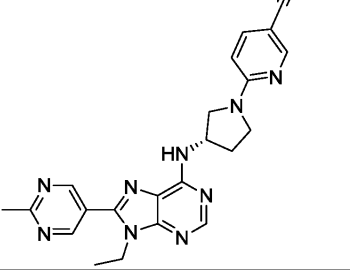
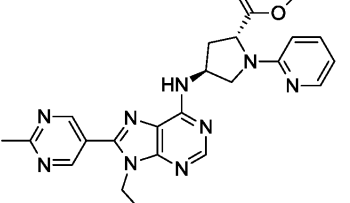
화합물 4-13을 탄산세슘을 탄산칼륨 대신에 사용하고 반응물을 마이크로웨이브 조사의 부재 하에 100°C에서 24시간 동안 교반한 것을 제외하고는 실시예 7과 유사한 방식으로 제조하였다. 화합물을 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세트니트릴:물: 0.1% v/v TFA 개질제)에 의해 정제하였다.

[1280]

<표 4>

화합물	구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
4-1		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-피리딘-2-일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 402, 실측치 402
4-2		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-피리미딘-2-일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 403, 실측치 403
4-3		9-에틸-N-[(3S)-1-(5-메틸피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 416, 실측치 416
4-4		9-에틸-N-[(3S)-1-피리딘-2-일피롤리딘-3-일]-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 455, 실측치 455
4-5		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-피리딘-2-일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 416, 실측치 416
4-6		9-에틸-N-[(3S)-1-(4-에틸피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 430, 실측치 430

[1281]

4-7		9-에틸-N-[(3S)-1-(6-메톡시피리딘-2-일)피롤리딘-2-일]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 432, 실측치 432
4-8		9-에틸-N-[(3S)-1-[6-(메틸아미노)피리딘-2-일]피롤리딘-2-일]피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 431, 실측치 431
4-9		9-에틸-N-[(3S)-1-이소퀴놀린-1-일피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 452, 실측치 452
4-10		9-에틸-N-[(3S)-1-(3-메틸피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 416, 실측치 416
4-11		6-[(3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]피리딘-3-카르보니트릴	계산치 427, 실측치 427
4-12		메틸 (4S)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-피리딘-2-일-D-프롤리네이트	계산치 460, 실측치 460

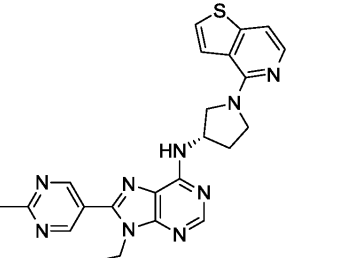
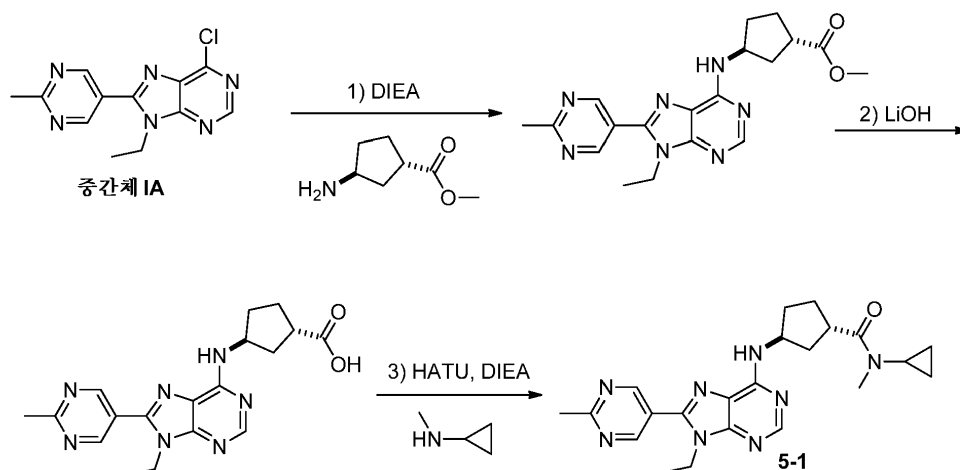
4-13		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-티에노[3,2-c]피리딘-4-일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 458, 실측치 458
------	---	---	---------------------------

표 5의 화합물 실시예

[1285] 실시예 8A: 화합물 5-1의 제조.



[1286]

[1287] 단계 1: (1S,3S)-메틸 3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)시클로펜탄카르복실레이트의 제조.

[1288] 반응 바이알에 (1S,3S)-메틸 3-아미노시클로펜탄카르복실레이트 (250 mg, 1.75 mmol) (캠스텝(Chemstep)으로부터 상업적으로 입수가가능함), 6-클로로-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린 (중간체 IA) (576 mg, 2.10 mmol), DMF (7 mL) 및 DIEA (1.53 mL, 8.73 mmol)를 채웠다. 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-8% MeOH로 용리)에 의해 정제하여 (1S,3S)-메틸-3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)시클로펜탄카르복실레이트를 수득하였다.

[1289] MS (ESI) 계산치 ($C_{19}H_{24}N_7O_2$) $[M+H]^+$, 382; 실측치, 382.

[1290] 단계 2: (1S,3S)-3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)시클로펜탄카르복실산 퓨린의 제조.

[1291] THF (4 mL) 및 메탄올 (0.8 mL) 중 (1S,3S)-메틸-3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)시클로펜탄카르복실레이트 (203 mg, 0.603 mmol)의 용액에 수성 LiOH 용액 (1M 1.544 mL, 1.544 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 수성 HCl 용액 (2M, 0.772 mL, 1.54 mmol)으로 중화시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, 톨루엔과 2회 공비혼합하였다. 조 생성물은 염화리튬을 함유하였고, 이를 후속 단계에 추가 정제없이 사용하였다.

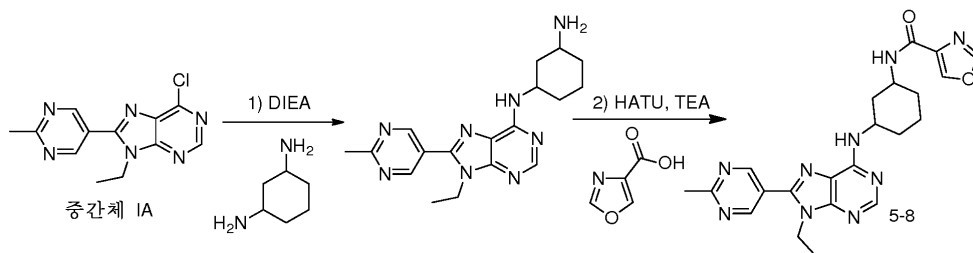
[1292] MS (ESI) 계산치 ($C_{18}H_{22}N_7O_2$) $[M+H]^+$, 368.4; 실측치, 368.3.

[1293] 단계 3: 화합물 5-1의 제조.

[1294] 반응 바이알에 DMF (1 mL) 중 (1S,3S)-3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)시클로펜탄카르복실산 (65 mg, 0.18 mmol), N-메틸시클로프로판아민 (엔아민 LLC(Enamine LLC)로부터 상업적으로 입수가가능함) (15.1 mg, 0.212 mmol), HATU (81 mg, 0.21 mmol)를 첨가하고, DIEA (0.278 mL, 1.592 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 질량-유발 역상 HPLC (MeCN/물, 0.1% TFA 개질제 함유)에 의해 정제하여 (S)-시클로프로필(3-((9-에틸-8-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-9H-퓨린-6-일)옥시)피롤리딘-1-일)메탄올 (5-1)을 TFA 염으로서 수득하였다.

[1295] MS (ESI) 계산치 ($C_{22}H_{29}N_8O$) $[M+H]^+$, 421; 실측치, 421.

[1296] 실시예 8B: 화합물 5-8의 제조.



[1297]

[1298] 단계 1: (1S 및 R), 3(S 및 R))-N¹-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)시클로-헥산-1,3-디아민의 합성.

[1299] t-BuOH (25 ml) 중 시클로헥산-1,3-디아민 (1.05 ml, 8.74 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIEA (0.381 ml, 2.18 mmol)를 첨가하고, 그 후에 중간체 IA (300 mg, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 85°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 용매를 감압 하에 증발시키고, 그 후에 물 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 물 (2 x 20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC (C-18, 아세토니트릴/물 + 0.05% NH₃으로 용리)에 의해 정제하여 (1S 및 R), 3(S 및 R))-N¹-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)시클로-헥산-1,3-디아민을 라세미 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[1300] MS (ESI) 계산치 (C₁₈H₂₅N₈) [M+H]⁺, 353; 실측치, 353.

[1301] 단계 2: 화합물 5-8의 제조.

[1302] (1S 및 R), 3(S 및 R))-N¹-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)시클로-헥산-1,3-디아민 (230 mg, 0.653 mmol)을 DCM (10 ml) 중에 용해시키고, TEA (0.364 ml, 2.61 mmol)를 첨가하고, 이어서 옥사졸-4-카르복실산 (81 mg, 0.72 mmol) 및 HATU (273 mg, 0.718 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반 되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-10% 메탄올)에 의해 정제하여 N-(1S 및 R), 3(S 및 R))-3-(3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}시클로헥실)-1,3-옥사졸-4-카르복사미드를 라세미 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다. 이어서, 혼합물을 키랄 SFC (키랄팩 AD-H, 21 x 250 (mm), 70 ml/분, CO₂ 중 20% (에탄올 + 0.25% 디메틸 에틸 아민))로 분리하여 N-((1S, 3S) 또는 (1R, 3R))-3-(3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}시클로헥실)-1,3-옥사졸-4-카르복사미드 (5-8) (체류 시간 3.3분)를 수득하였다.

[1303] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, 95°C) δ 9.04 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (넓은 s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.5, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.2, 1H), 4.69 – 4.60 (m, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.2, 2H), 4.27 – 4.23 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.69 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.2, 3H). MS (EI) 계산치 C₂₂H₂₆N₉O₂ [M+H]⁺, 448; 실측치 448.

[1304] 화합물 5-2를 실시예 8A와 유사한 방식으로, N-메틸시클로프로판아민 대신에 아제티딘을 사용하여 제조하였다.

[1305] 화합물 5-3을 (1R,3S)-메틸 3-아미노시클로펜탄카르복실레이트 (제조는 US2011/224225 A1, 2011에 기재되어 있음)를 사용하여 실시예 8A, 단계 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1306] 화합물 5-4 내지 5-7을 화합물 5-3으로부터 실시예 8A, 단계 2 및 3과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1307]

<표 5>

화합물	구조	화합물 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
5-1		(1S,3S)-N-시클로프로필-3- {[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘- 5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}- N- 메틸시클로펜탄카르복스아 미드	계산치 421, 실측치 421
5-2		N-[(1S,3S)-3-(아제티딘-1- 일카르보닐)시클로펜틸]-9- 에틸-8-(2-메틸피리미딘-5- 일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 407, 실측치 407
5-3		메틸 (1R,3S)-3-{[9-에틸-8-(2- 메틸피리미딘-5-일)-9H- 퓨린-6- 일]아미노}시클로펜탄카르 복실레이트	계산치 382, 실측치 382
5-4		(1R,3S)-3-{[9-에틸-8-(2- 메틸피리미딘-5-일)-9H- 퓨린-6-일]아미노}-N,N- 디메틸시클로펜탄카르복스 아미드	계산치 395, 실측치 395
5-5		(1R,3S)-N-시클로프로필-3- {[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘- 5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}- N- 메틸시클로펜탄카르복스아 미드	계산치 421, 실측치 421

[1308]

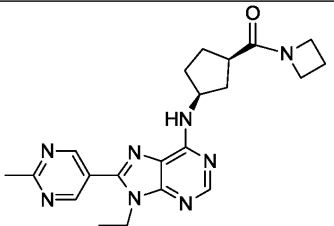
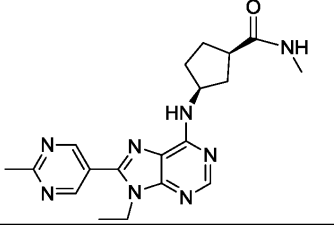
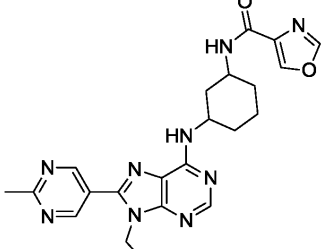
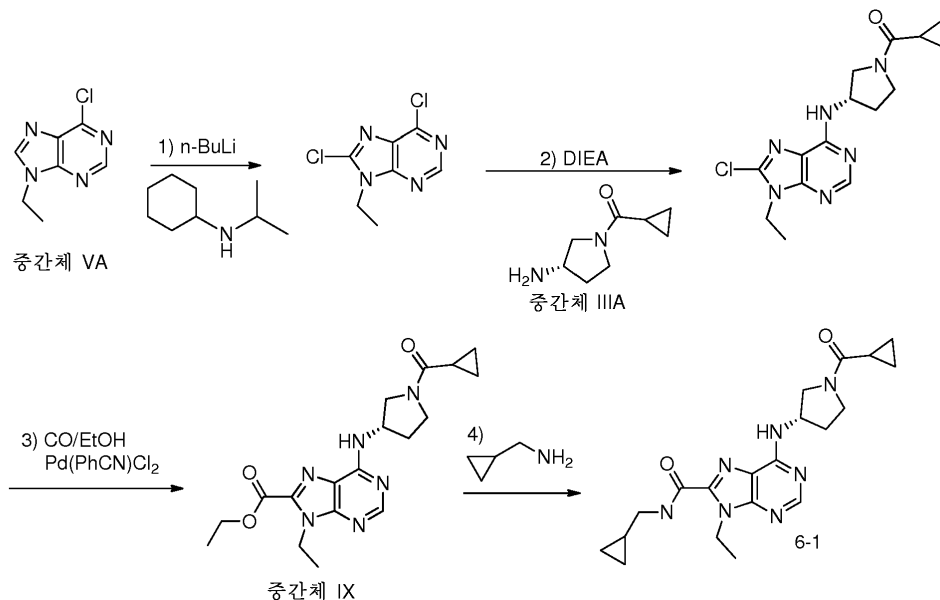
5-6		N-[(1S,3R)-3-(아제티딘-1-일카르보닐)시클로펜틸]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 407, 실측치 407
5-7		(1R,3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-메틸시클로펜탄카르복사아미드	계산치 381, 실측치 381
5-8		N-(1S,3S 또는 1R,3R)-(3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}시클로헥실)-1,3-옥사졸-4-카르복사아미드	계산치 448, 실측치 448

표 6의 화합물 실시예

실시예 9: 화합물 6-1의 제조.



단계 1: 6,8-디클로로-9-에틸-9H-퓨린의 합성.

건조 THF (30 ml) 중 N-이소프로필시클로헥산아민 (3.48 g, 24.64 mmol)의 용액에 부틸리튬의 용액 (10 ml, 25 mmol, 헥산 중 2.5 M)을 -70℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 건조 THF (10 ml) 중 중간체 VA (3.0 g, 16.4 mmol)의 용액을 첨가하고, 온도를 -65℃ 미만으로 유지하였다. 첨가한 후, 혼합물을 -70℃에서 질소 분위기 하에 40분 동안 교반하고, 그 후에 이를 -70℃에서 건조 THF (10 ml) 중 퍼클로로에탄 (5.83 g, 24.6 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 주위 온도로 가온되도록 하고, 수성 염화암모늄 (50 mL)으로 켄칭하고, DCM (50 mL)으로 희석하였다. 층

을 분리하고, 수성 층을 DCM (3 x 50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (PE 중 20% EtOAc로 용리)에 의해 정제하여 6,8-디클로로-9-에틸-9H-퓨린을 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_7H_7Cl_2N_4$) $[M+H]^+$, 217; 실측치, 217.

단계 2: (S)-(3-((8-클로로-9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(시클로프로필) 메타논의 제조.

6,8-디클로로-9-에틸-9H-퓨린 (900 mg, 4.15 mmol) 및 (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(시클로프로필)메타논 (중간체 IIIA) (그의 중성 형태로) (767 mg, 4.5 mmol)을 t-BuOH (10 ml) 및 DIEA (10 ml)에 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고 85°C에서 24시간 동안 가열하였다. 그 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (DCM/MeOH=60/1(v/v)로 용리)에 의해 정제하여 (S)-(3-((8-클로로-9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(시클로프로필)메타논을 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_{15}H_{20}ClN_6O$) $[M+H]$, 335; 실측치, 335.

단계 3: (S)-에틸 6-((1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일)아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복실레이트 (중간체 IX)의 제조.

(S)-(3-((8-클로로-9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(시클로프로필)메타논 (900 mg, 2.69 mmol), 비스(벤조니트릴)팔라듐(II)클로라이드 (103 mg, 0.269 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (149 mg, 0.269 mmol) 및 트리에틸아민 (5 ml, 35.9 mmol)을 압력 용기에서 EtOH (100 ml) 중에서 합하였다. 반응물을 10 atm의 CO 하에 두고, 혼합물을 8시간 동안 120°C로 가열하였다. 그 후, 혼합물을 25°C로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 증발시키고, 생성된 잔류물을 EtOAc (50 ml) 중에 용해시키고, 물 (30 ml) 및 염수 (30 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (EtOAc/PE=10/1로 용리)에 의해 정제하여 (S)-에틸 6-((1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일)아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복실레이트 (중간체 IX)를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_{18}H_{24}N_6O_3$), $[M+H]$, 373; 실측치, 373.

단계 4: (S)-6-((1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일)아미노)-N-(시클로프로필메틸)-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복사미드 (6-1)의 제조.

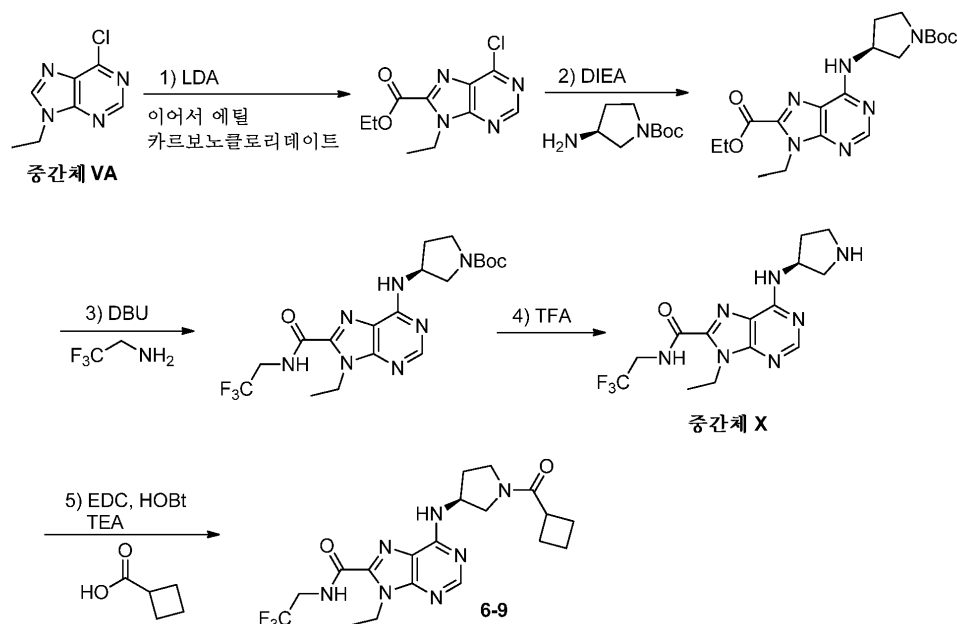
(S)-에틸 6-((1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일)아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복실레이트 (10 mg, 0.027 mmol)를 시클로프로필메탄아미드 (0.5 ml, 5.84 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 30시간 동안 70°C로 가열하였다. 그 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC [칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 10 μ m OBD, 19*250 mm; 이동상: A: 물 (10mmol NH_4HCO_3), B: MeCN; 유량: 30 mL/분; UV 검출: 214/254 nm]에 의해 정제하여 화합물 6-1을 수득하였다.

1H NMR (400MHz,

MeOD- d_4) δ 8.36 (m, 1 H), 4.90 – 4.80 (m, 1 H), 4.71 – 4.68 (m, 2 H), 4.30 – 3.56 (m, 4H), 3.32 – 3.29 (m, 2 H), 2.52 – 2.13 (m, 2 H), 1.87 – 1.78 (m, 1 H), 1.46 – 1.43 (m, 3 H), 1.20 – 1.08 (m, 1 H), 0.95 – 0.80 (m, 4 H), 0.70 – 0.50 (2H, m), 0.40 – 0.30 (m, 2H). MS (ESI) 계산치 ($C_{20}H_{28}N_7O_2$), $[M+H]$, 398; 실측치, 398.

[1325]

실시예 10: 화합물 6-9의 제조.



[1326]

[1327]

단계 1: 에틸 6-클로로-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복실레이트의 제조.

[1328]

THF (10 mL) 중 LDA (13 mL, 13.0 mmol)의 용액에 -78℃에서 THF (10 mL) 중 중간체 VA (2 g, 11.0 mmol)를 교반하면서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -78℃에서 THF (20 mL) 중 에틸 카르보노클로리데이트 (2.4 g, 20.0 mmol)의 용액으로 옮기고, 이것을 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 6% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 에틸 6-클로로-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복실레이트를 수득하였다.

[1329]

MS (ESI) 계산치 (C₁₀H₁₂ClN₄O₂) [M+H]⁺, 255; 실험치, 255.

[1330]

단계 2: (S)-에틸 6-(1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복실레이트의 제조.

[1331]

t-BuOH (30 mL) 중 에틸 6-클로로-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복실레이트 (1.4 g, 5.5 mmol) 및 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.07 g, 5.8 mmol, 청두 퍼스터 파마슈티칼 테크놀로지(Chengdu Firster Pharmaceutical Technology)로부터 상업적으로 입수가능함)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.12 g, 16 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 물 (2 x 100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 이어서 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 33-50% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 (S)-에틸 6-(1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복실레이트를 수득하였다.

[1332]

MS (ESI) 계산치 (C₁₉H₂₉N₆O₄) [M+H]⁺, 405; 실험치, 405.

[1333]

단계 3: (S)-tert-부틸 3-(9-에틸-8-(2,2,2-트리플루오로에틸카르바모일)-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조.

[1334]

50 mL 밀봉된 튜브에 (S)-에틸 6-(1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복실레이트 (1.8 g, 4.5 mmol), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU) (1.35 g, 8.9 mmol), 및 2,2,2-트리플루오로에탄아민 (20 mL)을 채웠다. 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 물 (2 x 100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 이어

서 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 33% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 (S)-tert-부틸 3-(9-에틸-8-(2,2,2-트리플루오로에틸카르바모일)-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_{19}H_{27}F_3N_7O_3$) $[M+H]^+$, 458; 실측치, 458.

단계 4: (S)-9-에틸-6-(피롤리딘-3-일아미노)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복사미드 (중간체 X)의 제조.

디클로로메탄 (10 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-(9-에틸-8-(2,2,2-트리플루오로에틸카르바모일)-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (900 mg, 1.97 mmol)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 포화 수성 탄산수소나트륨 (100 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켜 (S)-9-에틸-6-(피롤리딘-3-일아미노)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복사미드 (중간체 X)를 수득하였다.

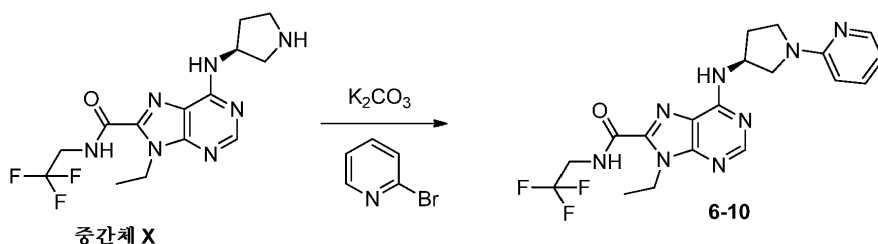
MS (ESI) 계산치 ($C_{14}H_{19}F_3N_7O$) $[M+H]^+$, 358; 실측치, 358.

단계 5: 화합물 6-9의 제조.

디클로로메탄 (2 mL) 중 (S)-9-에틸-6-(피롤리딘-3-일아미노)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복사미드 (40 mg, 0.11 mmol)의 용액에 시클로부탄카르복실산 (11 mg, 0.11 mmol) (랴오양 주룽 파마슈티칼 케미칼(Liaoyang Jiulong Pharmaceutical Chemical)로부터 상업적으로 입수가가능), EDC·HCl (32 mg, 0.17 mmol), HOBT (23 mg, 0.17 mmol) 및 트리에틸아민 (34 mg, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 그 후에 이것을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 물 (2 x 20 mL) 및 포화 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 박층 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 화합물 6-9를 수득하였다.

1H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 – 8.40 (m, 1H), 7.90 – 7.75 (m, 1H), 6.00 – 5.759m, 1H), 5.05 – 4.80(m, 1H), 4.75 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.20 – 4.00 (m, 2H), 3.95 – 3.30 (m, 4H), 3.30 – 3.10 (m, 1H), 2.50 – 1.75 (m, 8H), 1.48 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS (ESI) 계산치 ($C_{19}H_{25}F_3N_7O_2$) $[M+H]^+$, 440; 실측치, 440.

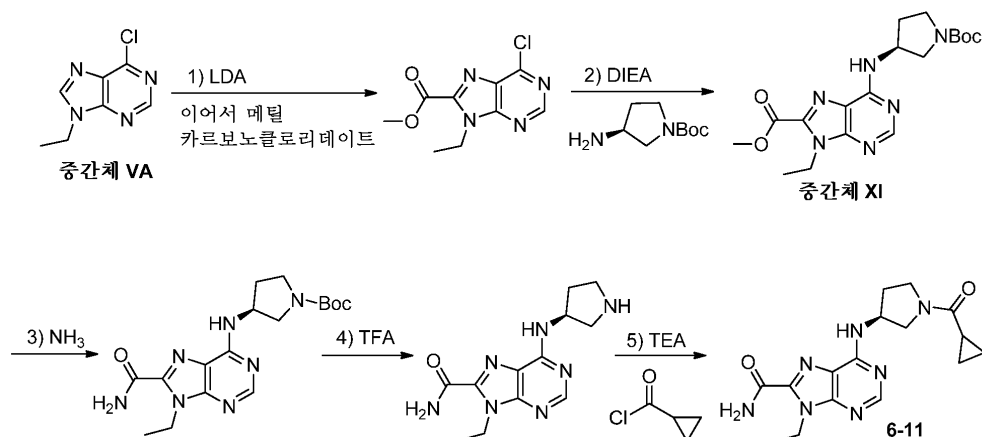
실시예 10B: 화합물 6-10의 제조.



N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 중간체 X (200 mg, 0.56 mmol)의 용액에 2-브로모피리딘 (177 mg, 1.12 mmol) 및 탄산칼륨 (155 mg, 1.12 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 박층 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 화합물 6-10을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.63 – 6.59 (m, 1H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.78 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.15 – 4.04 (m, 2H), 3.96 – 3.90 (m, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 3H), 2.55 – 2.43 (m, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 435; 실험치, 435.

실시예 10C: 화합물 6-11의 제조.



단계 1: 메틸 6-클로로-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복실레이트의 제조.

THF (30 mL) 중 리튬 디이소프로필아미드 (LDA) (32.5 mL, 32.5 mmol)의 용액에 THF (50 mL) 중 중간체 VA (5.0 g, 27.5 mmol)를 -78°C 에서 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -78°C 에서 THF (50 mL) 중 메틸 카르보노클로리데이트 (5.2 g, 55 mmol)의 용액으로 옮기고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 (100 mL)에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 6% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 메틸 6-클로로-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복실레이트를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClN}_4\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 241; 실험치, 241.

단계 2: (S)-메틸 6-(1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복실레이트 (중간체 XI)의 제조.

tert-부탄올 (60 mL) 중 메틸 6-클로로-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복실레이트 (2.0 g, 8.3 mmol) 및 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.58 g, 8.5 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.23 g, 25 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 85°C 에서 7시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (150 mL)로 희석하고, 물 (2 x 100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 33%-50% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 중간체 XI을 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_4$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 391; 실험치, 391.

단계 3: (S)-tert-부틸 3-(8-카르바모일-9-에틸-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조.

THF (5 mL) 중 중간체 XI (100 mg, 0.256 mmol)의 용액에 암모니아 (5 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 진공 하에 농축시키고, 그 후에 생성물을 물로부터 침전시키고, 여과에 의해 수집하고, 물 (10 mL)로 세척하여 (S)-tert-부틸 3-(8-카르바모일-9-에틸-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_{17}H_{26}N_7O_3$) $[M+H]^+$, 376; 실측치, 376.

단계 4: (S)-9-에틸-6-(피롤리딘-3-일아미노)-9H-퓨린-8-카르복사미드의 제조.

디클로로메탄 (6 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-(8-카르바모일-9-에틸-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (60 mg, 0.16 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (2 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켜 (S)-9-에틸-6-(피롤리딘-3-일아미노)-9H-퓨린-8-카르복사미드, TFA를 수득하였다.

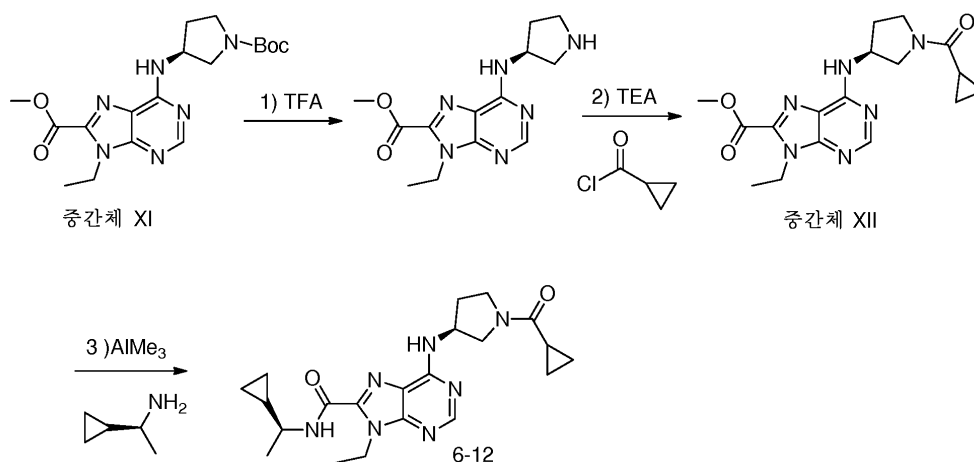
MS (ESI) 계산치 ($C_{12}H_{18}N_7O$) $[M+H]^+$, 276; 실측치, 276.

단계 5: 화합물 6-11의 제조.

디클로로메탄 (20 mL) 중 (S)-9-에틸-6-(피롤리딘-3-일아미노)-9H-퓨린-8-카르복사미드, TFA (200 mg, 0.54) 및 트리에틸아민 (161.6 mg, 1.6 mmol)의 용액에 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (16.6 mg, 0.16 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 그 후에 이것을 물 (30 mL)의 첨가에 의해 쉼작하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하고, 유기 층을 합하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 박층 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 중 33% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 화합물 6-11을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 – 8.46 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.28 – 5.62 (m, 2H), 5.25 – 4.85 (m, 1H), 4.81 (m, 2H), 4.19 – 3.89 (m, 2H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 2.51 – 2.07 (m, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 1H), 1.51 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 – 1.04 (m, 2H), 0.85 – 0.78 (m, 2H). MS (ESI) 계산치 ($C_{16}H_{22}N_7O_2$) $[M+H]^+$, 344; 실측치, 344.

실시예 11: 화합물 6-12의 제조.



단계 1: (S)-메틸 9-에틸-6-(피롤리딘-3-일아미노)-9H-퓨린-8-카르복실레이트의 제조.

디클로로메탄 (8 mL) 중 중간체 XI (1 g, 2.56 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (2 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 (S)-메틸 9-에틸-6-(피롤리딘-3-일아미노)-9H-퓨린-8-카르복실레이트를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_{13}H_{19}N_6O_2$) $[M+H]^+$, 291; 실측치, 291.

단계 2: (S)-메틸 6-(1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복실레이트 (중간체 XII)의 제조.

디클로로메탄 (20 mL) 중 (S)-메틸 9-에틸-6-(피롤리딘-3-일아미노)-9H-퓨린-8-카르복실레이트 (2.3 g, 조 물질)의 용액에 트리에틸아민 (2.56 g, 25 mmol) 및 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (293 mg, 2.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하고, 그 후에 이것을 물 (500 mL)로 쉼작하고, 디클로

로메탄 (2 x 500 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 염화나트륨 (500mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 (중간체 XII)를 수득하였다.

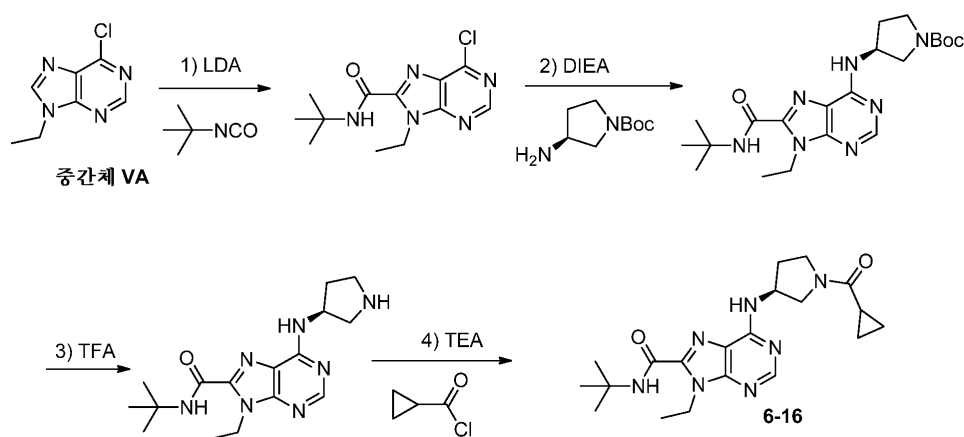
MS (ESI) 계산치 ($C_{17}H_{23}N_6O_3$) $[M+H]^+$, 359; 실측치, 359.

단계 3: 화합물 6-12의 제조.

디클로로메탄 (15 mL) 중 (S)-1-시클로프로필에탄아민 (237 mg, 2.8 mmol)의 용액에 트리메틸알루미늄의 용액 (1.4 mL, 톨루엔 중 2.0 M 용액, 2.8 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 다음 0°C로 냉각시켰다. 이 용액에 중간체 XII (100 mg, 0.28 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 0°C에서 포화 수성 칼륨 소듐 타르테이트 (100 mL)의 첨가에 의해 킨칭하고, 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 박층 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 6-12를 수득하였다.

1H NMR: (300 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (m, 1H), 5.00 – 4.80 (m, 1H), 4.66 – 4.61 (m, 2H), 4.15 – 3.77 (m, 2H), 3.77 – 3.40 (m, 3H), 2.50 – 2.07 (m, 2H), 1.90 – 1.72 (m, 1H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10 – 0.95 (m, 1H), 0.90 – 0.80 (m, 4H), 0.60 – 0.42 (m, 2H), 0.42 – 0.27 (m, 2H). MS (ESI) 계산치 ($C_{21}H_{30}N_7O_2$) $[M+H]^+$, 412; 실측치, 412.

실시예 12: 화합물 6-16의 제조.



단계 1: N-tert-부틸-6-클로로-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드의 제조.

테트라히드로푸란 (15 mL) 중 리튬 디이소프로필아미드 (550 mg, 5.27 mmol)의 용액에 -78°C에서 중간체 VA (0.8 g, 4.4 mmol)를 적가하였다. -78°C에서 1.5시간 동안 교반한 후, 2-이소시아네이트-2-메틸프로판 (870 mg, 8.79 mmol, 액셀라 캄바이오(Accela ChemBio)로부터 상업적으로 입수가가능함)을 첨가하였다. 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응물을 물 (30 mL)로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 10%-30% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 N-tert-부틸-6-클로로-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_{12}H_{17}ClN_5O$) $[M+H]^+$, 282; 실측치, 282.

단계 2: (S)-tert-부틸 3-(8-(tert-부틸카르바모일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조.

tert-부탄올 (10 mL) 중 N-tert-부틸-6-클로로-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드 (400 mg, 1.42 mmol) 및 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (265 mg, 1.42 mmol, 청두 퍼스터 파마슈티칼 테크놀로지로부터

상업적으로 입수가능함)의 용액에 DIEA (550 mg, 4.26 mmol)를 첨가하였다. 85℃에서 12시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 중 4% 메탄올로 용리시키면서 정제하여 (S)-tert-부틸 3-(8-(tert-부틸카르바모일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_{21}H_{34}N_7O_3$) $[M+H]^+$, 432; 실측치, 432.

단계 3: (S)-N-tert-부틸-9-에틸-6-(피롤리딘-3-일아미노)-9H-퓨린-8-카르복스아미드의 제조.

디클로로메탄 (10 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-(8-(tert-부틸카르바모일)-9-에틸-9H-퓨린-6-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 1.42 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 첨가하였다. 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물 (5 mL)로 희석하였다. pH를 포화 수성 중탄산나트륨을 사용하여 12로 조정한 다음, 혼합물을 디클로로메탄 중 10% 메탄올 (5 x 50 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 (S)-N-tert-부틸-9-에틸-6-(피롤리딘-3-일아미노)-9H-퓨린-8-카르복스아미드를 수득하였다.

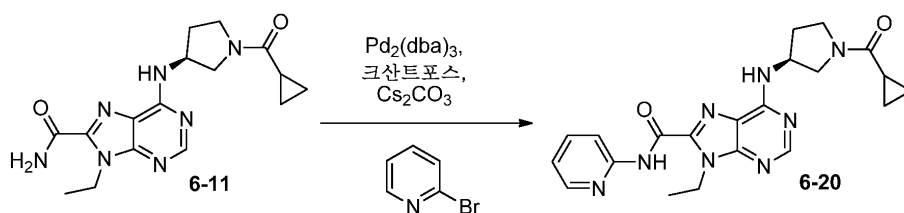
MS (ESI) 계산치 ($C_{16}H_{26}N_7O$) $[M+H]^+$, 332; 실측치, 332.

단계-4: 화합물 6-16의 제조.

디클로로메탄 (3 mL) 중 (S)-N-tert-부틸-9-에틸-6-(피롤리딘-3-일아미노)-9H-퓨린-8-카르복스아미드 (50 mg, 0.15 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (48 mg, 0.45 mmol) 및 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (20 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (3 x 20 mL), 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 추출하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 정제용 HPLC [칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 5 μ m OBD, 19 x 150 mm; 이동상: A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), B: 아세토니트릴 (22%-37%); 유량: 30 mL/분; UV 검출: 220/254 nm]에 의해 정제하여 6-16을 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 – 8.33 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 4.85 – 4.65 (m, 1H), 4.53 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 3.73 – 3.30 (m, 3H), 2.40 – 2.00 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.33 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.74 – 0.67 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 ($C_{20}H_{30}N_7O_2$) $[M+H]^+$, 400; 실측치, 400.

실시예 12B: 화합물 6-20의 제조.



디옥산 (5 mL) 중 화합물 6-11 (50 mg, 0.14 mmol), 2-브로모피리딘 (28 mg, 0.16 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (15.0 mg, 0.01 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (크산트포스) (17 mg, 0.02 mmol), 및 탄산세슘 (142 mg, 0.42 mmol)의 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 물 (2 mL)을 첨가하여 쉐킷하고, 디클로로메탄 (3 x 5 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 정제용 HPLC [칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 5 μ m OBD, 19 x 150 mm; 이동상: A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), B: 아세토니트릴; 유량: 20 mL/분; UV 검출: 220/254 nm]에 의해 정제하여 화합물 6-20을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.69 – 8.62 (m, 1H), 8.43 – 8.41 (m, 2H), 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 4.86 – 4.70 (m, 1H), 4.63 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.10 – 3.38 (m, 4H), 2.40 – 2.00 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.74 – 0.63 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 421; 실측치, 421.

[1391]

[1392] 화합물 6-2 내지 6-6을 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1393] 화합물 6-13, 6-15, 및 6-17을 상응하는 아민을 사용하여 실시예 11과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1394] 화합물 6-14를 실시예 10, 단계 3에 기재된 아미드 형성 반응을 이용하면서 트리플루오로에틸아민 대신에 시클로헥실아민을 사용하여 중간체 XII로부터 제조하였다.

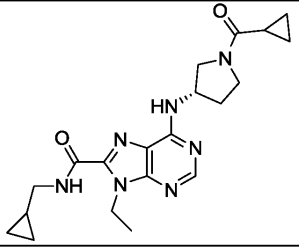
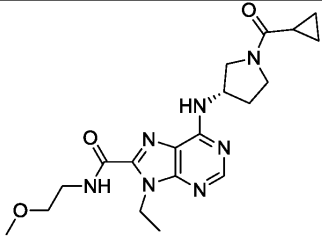
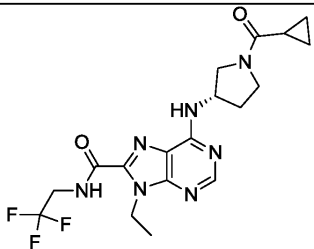
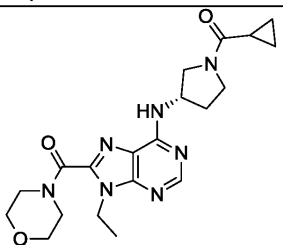
[1395] 화합물 6-18을 실시예 12와 유사한 방식으로 2-이소시아네이트-2-메틸프로판 대신에 이소시아네이트벤젠을 사용하여 제조하였다.

[1396] 화합물 6-19를 중간체 IX 및 에틸아민으로부터 실시예 9, 단계 4와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1397] 화합물 6-21을 2-브로모피리딘 대신에 3-브로모피리딘을 사용한 것을 제외하고는 실시예 12B와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1398]

<표 6>

화합물	구조	화합물 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
6-1		6-{[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-N-(시클로프로필메틸)-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드	계산치 398, 실측치 398
6-2		6-{[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-(2-메톡시에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드	계산치 402, 실측치 402
6-3		6-{[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드	계산치 426, 실측치 426
6-4		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(모르폴린-4-일카르보닐)-9H-퓨린-6-아민	계산치 414, 실측치 414

[1399]

6-5		6-{{(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일}아미노}-9-에틸-N,N-디메틸-9H-퓨린-8-카르복사아미드	계산치 372, 실측치 372
6-6		6-{{(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일}아미노}-9-에틸-N-옥세탄-3-일-9H-퓨린-8-카르복사아미드	계산치 400, 실측치 400.0
6-7		6-{{(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일}아미노}-9-에틸-N-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-9H-퓨린-8-카르복사아미드	계산치 442, 실측치 442
6-8		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(피롤리딘-1-일카르보닐)-9H-퓨린-6-아민	계산치 398, 실측치 398
6-9		6-{{(3S)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일}아미노}-9-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복사아미드	계산치 440, 실측치 440
6-10		9-에틸-6-{{(3S)-1-피리딘-2-일피롤리딘-3-일}아미노}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복사아미드	계산치 435, 실측치 435

[1400]

6-11		6-{{[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드	계산치 344, 실측치 344
6-12		6-{{[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-N-[(1S)-1-시클로프로필에틸]-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드	계산치 412, 실측치 412
6-13		6-{{[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-N-[(1R)-1-시클로프로필에틸]-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드	계산치 412, 실측치 412
6-14		N-시클로헥실-6-{{[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드	계산치 426, 실측치 426
6-15		6-{{[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드	계산치 440, 실측치 440
6-16		N-tert-부틸-6-{{[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드	계산치 400, 실측치 400

[1401]

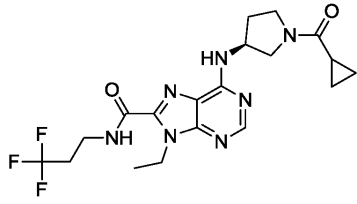
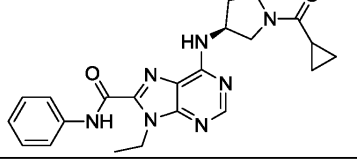
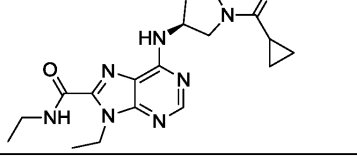
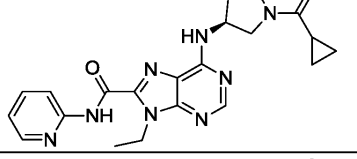
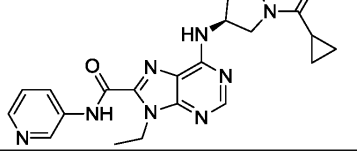
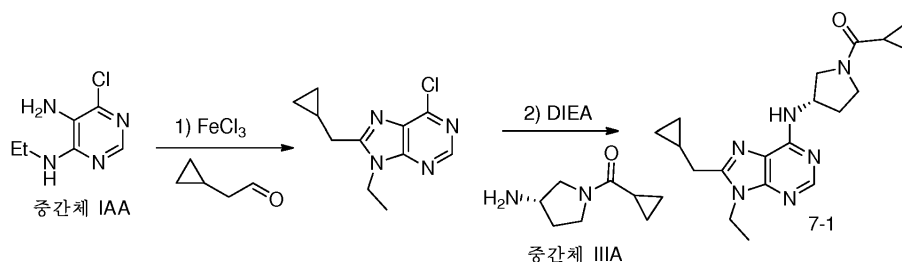
6-17		6-[[[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-(3,3,3-트리플루오로프로필)-9H-퓨린-8-카르복스아미드	계산치 440, 실측치 440
6-18		6-[[[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-페닐-9H-퓨린-8-카르복스아미드	계산치 420, 실측치 420
6-19		6-[[[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-N,9-디에틸-9H-퓨린-8-카르복스아미드	계산치 372, 실측치 372
6-20		6-[[[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-피리딘-2-일-9H-퓨린-8-카르복스아미드	계산치 421, 실측치 421
6-21		6-[[[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]아미노}-9-에틸-N-피리딘-3-일-9H-퓨린-8-카르복스아미드	계산치 421, 실측치 421

표 7의 화합물 실시예

실시예 13: 화합물 7-1의 제조.



단계 1: 6-클로로-8-(시클로프로필메틸)-9-에틸-9H-퓨린의 제조.

$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (121 mg, 0.446 mmol)를 DMF (5 ml) 중 2-시클로프로필아세트알데히드 (150 mg, 1.8 mmol) 및 중간체 IAA (308 mg, 1.78 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 공기에 개방하여 80℃에서 12시간 동안 격렬히 교반하였다. 이어서, 혼합물을 수성 염화암모늄 (포화, 10 mL)으로 채칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 정제용 박층 크로마토그래피 (용리 PE:EA=2:1)에 의해 정제하여 6-클로로-8-(시클로프로필메틸)-9-에틸-9H-퓨린을 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_4$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 237; 실측치, 237.

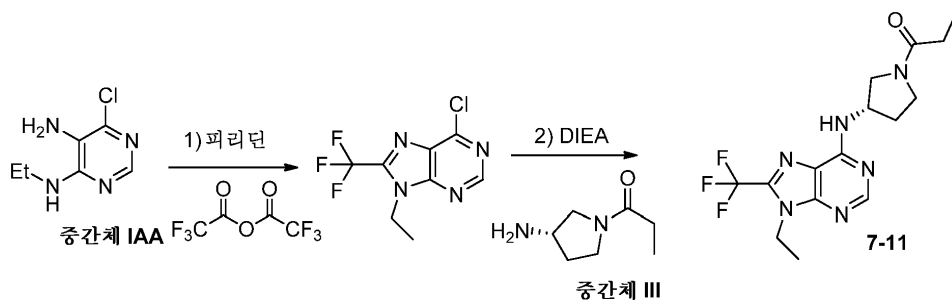
단계 2: 화합물 7-1의 제조.

DIEA (0.369 ml, 2.112 mmol)를 t-BuOH (6 ml) 중 6-클로로-8-(시클로프로필메틸)-9-에틸-9H-퓨린 (100 mg,

0.42 mmol) 및 중간체 IIIA (그의 중성 형태로) (85 mg, 0.55 mmol)의 용액에 실온에서 첨가한 다음, 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 정제용 역상 HPLC (C-18)에 의해 아세토니트릴/물 + 0.05% NH₃으로 용리시키면서 정제하여 7-1을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.28 (m, 1H), 4.90 – 4.78 (m, 1H), 4.29 – 4.23 (m, 2H), 4.28 – 3.62 (m, 4H), 2.88 – 2.86 (m, 2H), 2.50 – 2.11 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.43 – 1.41 (m, 3H), 1.38 – 1.25 (m, 1H), 0.95 – 0.73 (m, 6H), 0.35 – 0.30 (m, 2H). MS (ESI) 계산치 (C₁₉H₂₇N₆O) [M+H]⁺, 355; 실측치, 355.

실시예 14: 화합물 7-11의 제조.



단계 1: 6-클로로-9-에틸-8-(트리플루오로메틸)-9H-퓨린의 제조.

중간체 IAA (1.5 g, 8.7 mmol)를 건조 DCM (20 ml)과 피리딘 (14 ml, 17 mmol) 중에 용해시키고, 이어서 트리플루오로아세트산 무수물 (3.65 g, 17.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가 분량의 트리플루오로아세트산 무수물 (3.65 g, 17.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 물 (20 ml)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (2 x 20 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (PE/EA=70/30으로 용리)에 의해 정제하여 6-클로로-9-에틸-8-(트리플루오로메틸)-9H-퓨린을 수득하였다.

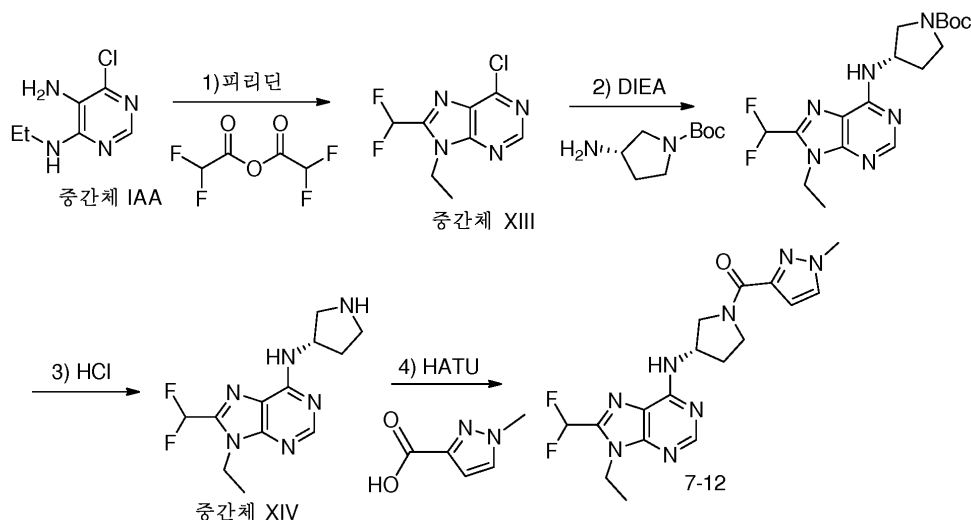
MS (ESI) 계산치 (C₈H₇ClF₃N₄) [M+H]⁺, 251; 실측치, 251.

단계 2: 화합물 7-11의 제조.

6-클로로-9-에틸-8-메틸-9H-퓨린 (50 mg, 0.2 mmol) 및 중간체 III (34 mg, 0.24 mmol)을 25-mL 반응 용기에서 DIEA (1 ml) 중 t-BuOH (1 ml)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 48시간 동안 85℃로 가열하였다. 그 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC [칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 10 um OBD, 19*250 mm; 이동상: A: 물 (10mmol NH₄HCO₃), B: MeCN; 유량: 30 mL/분; UV 검출: 214/254 nm]에 의해 정제하여 화합물 7-11을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.52 – 8.41 (m, 1 H), 6.23 – 6.12 (m, 1 H), 5.05 – 4.75 (1H, m), 4.43 – 4.38 (m, 2 H), 3.97 – 3.86 (m, 1 H), 3.75 – 3.41 (m, 3 H), 2.50 – 2.26 (m, 3 H), 2.26 – 1.90 (m, 1 H), 1.51 – 1.47 (m, 3 H), 1.18 – 1.12 (m, 3 H). MS (ESI) 계산치 (C₁₅H₂₀ F₃N₆O) [M+H]⁺, 357; 실측치, 357

[1420] 실시예 15: 화합물 7-12의 제조.



[1421]

[1422] 단계 1: 6-클로로-8-(디플루오로메틸)-9-에틸-9H-퓨린 (중간체 XIII)의 제조:

[1423] 중간체 IAA (5 g, 30 mmol)를 건조 DCM (120 ml)과 피리딘 (47ml, 58 mmol) 중에 용해시키고, 이어서 2,2-디플루오로아세트산 무수물 (10 g, 58 mmol)을 용해시키고, 혼합물을 25℃에서 질소 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 추가 분량의 2,2-디플루오로아세트산 무수물 (10 g, 58 mmol)을 첨가하고, 반응물을 25℃에서 추가로 4시간 동안 교반하고, 그 후에 용매를 진공 하에 제거하였다. 이어서, 잔류물을 DCM (50 ml) 및 물 (40 ml) 중에 재용해시키고, 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2 x 40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (EA/PE=1/5로 용리)에 의해 정제하여 중간체 XIII을 수득하였다.

[1424] MS (ESI) 계산치 ($C_8H_8ClF_2N_4$) $[M+H]^+$, 233; 실측치, 233.

[1425] 단계 2: (S)-tert-부틸 3-((8-(디플루오로메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조.

[1426] 6-클로로-8-(디플루오로메틸)-9-에틸-9H-퓨린 (1.0 g, 4.3 mmol) 및 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.96 g, 5.1 mmol)를 t-BuOH (2 ml) 및 DIPEA (1ml)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30시간 동안 85℃로 가열되도록 하였다. 그 후, 반응물을 25℃로 냉각시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (30 ml) 중에 재용해시키고, 염수 (20 ml)로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (DCM/CH₃OH=100/5(v/v)로 용리)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 3-((8-(디플루오로메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[1427] MS (ESI) 계산치 ($C_{17}H_{25}F_2N_6O_2$) $[M+H]^+$, 383; 실측치, 383.

[1428] 단계 3: (S)-8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민 (중간체 XIV)의 합성.

[1429] DCM (4 ml) 중 (S)-tert-부틸 3-((8-(디플루오로메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 3 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl (2 ml, 디옥산 중 4M)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 포화 수성 탄산수소나트륨을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 100mL)으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 용매를 진공 하에 제거하여 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 역상 HPLC [칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 10 um OBD, 19x250 mm; 이동상 A: 물 (10 mM NH₄HCO₃), B: MeCN; 유량: 30 mL/분; UV 검출: 214/254 nm]에 의해 정제하여 중간체 XIV를 수득하였다.

[1430] MS (ESI) 계산치 ($C_{12}H_{17}F_2N_6$) $[M+H]^+$, 283; 실측치, 283.

[1431] 단계 4: 화합물 7-12의 제조.

[1432]

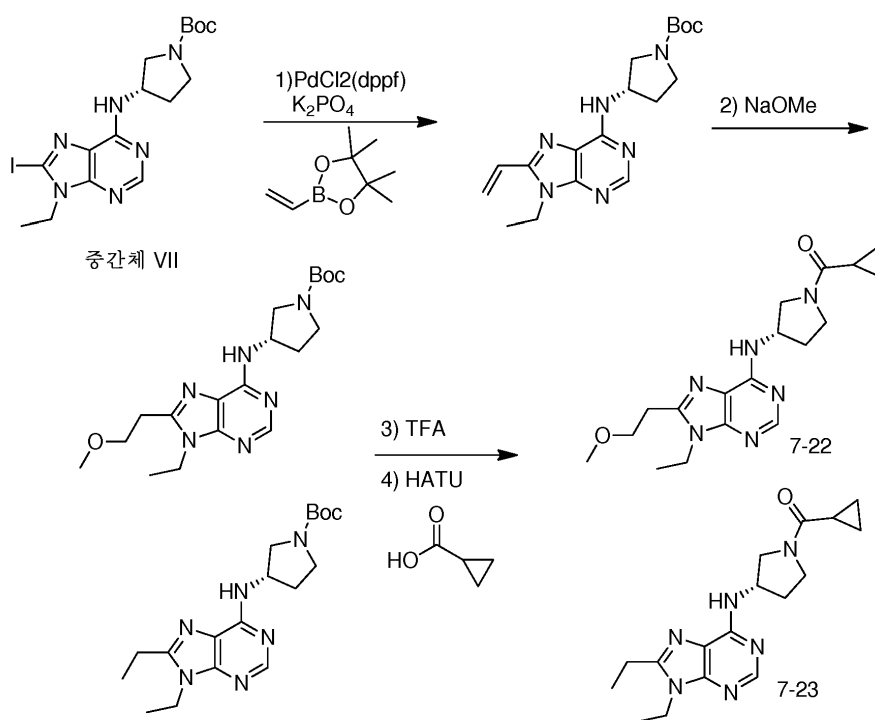
DMF (2 ml) 중 1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (30 mg, 0.23 mmol, 캄브리지로부터 상업적으로 입수가가능함)의 용액에 HATU (100 mg, 0.26 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (0.04 ml, 0.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합된 용액을 30℃에서 15분 동안 교반하고, 이어서 중간체 XIV (50 mg, 0.17 mmol)를 첨가하고, 용액을 30℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 정제용 역상 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18, 10 μ m OBD, 19 x 250 mm; 이동상 A: 물 (0.05 % TFA), B: MeCN; 유량: 30 mL/분; UV 검출: 214/254 nm)에 의해 정제하여 화합물 7-12를 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 6.84 – 6.70 (m, 1H), 5.00 – 4.70 (m, 1H), 4.70 – 4.39 (m, 2H), 4.32 – 3.72 (m, 7H), 2.60 – 2.15 (m, 2H), 1.60 – 1.42 (m, 3H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 391; 실측치, 391.

[1433]

[1434]

실시예 16: 화합물 7-22 및 7-23의 제조.



[1435]

[1436]

[1437]

단계 1: (S)-tert-부틸 3-((9-에틸-8-비닐-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조.

마이크로웨이브 바이알에 중간체 VII (100 mg, 0.22 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (18 mg, 0.022 mmol), 및 인산 칼륨 (140 mg, 0.66 mmol)을 채웠다. 튜브를 배기시키고 아르곤으로 재충전하였다 (3회). 이어서, 완전히 탈기된 디옥산 (1 mL)을 첨가하고, 이어서 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (44.4 μ l, 0.262 mmol) 및 탈기수 (100 μ l)를 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고 50℃에서 밤새 가열하였다. 이어서, 바이알을 실온으로 냉각시키고, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중 0 - 60% [10:1:1:1 EtOAc:MeOH:아세톤:물]로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 3-((9-에틸-8-비닐-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[1438]

[1439]

[1440]

MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 359; 실측치, 359.

단계 2: (S)-tert-부틸 3-((9-에틸-8-(2-메톡시에틸)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 및 (S)-tert-부틸 3-((8,9-디에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조.

(S)-tert-부틸 3-((9-에틸-8-비닐-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (85 mg, 0.24 mmol)를 실온

에서 MeOH (1 ml)에 녹이고, 소듐 메톡사이드 (메탄올 중 25 중량%) (1.4 ml, 5.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마개를 막고 60시간 동안 75℃로 가열하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 포화 염화암모늄을 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중 0 - 30% [10:1:1:1 EtOAc:MeOH:아세톤:물]로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 3-((9-에틸-8-(2-메톡시에틸)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 및 (S)-tert-부틸 3-((8,9-디에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 혼합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1441] 단계 3: (S)-9-에틸-8-(2-메톡시에틸)-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, TFA 및 (S)-8,9-디에틸-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, TFA의 제조.

[1442] 플라스크에 디클로로메탄 (400 μ L) 중에 용해된 (S)-tert-부틸 3-((9-에틸-8-(2-메톡시에틸)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 및 (S)-tert-부틸 3-((8,9-디에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (단계 2에서 수득함)의 조 혼합물을 첨가하였다. 여기에 TFA (100 μ L, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하여 TFA 염의 조 혼합물을 수득하였으며, 이를 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1443] 단계 4: 화합물 7-22 및 7-23의 제조.

[1444] 바이알에 혼합물 (S)-9-에틸-8-(2-메톡시에틸)-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, TFA 및 (S)-8,9-디에틸-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, TFA (단계 3에서 수득함), 시클로프로판카르복실산 (9.25 μ L, 0.116 mmol), DMF (800 μ L) 및 DIEA (150 μ L, 0.86 mmol)를 첨가하였다. 이어서, HATU (47 mg, 0.12 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, DMSO (1 ml)를 첨가하고, 조 혼합물을 SFC [비리디스(Viridis), 플루오로-페닐, 21 x 250 (mm), 70 ml/분 유량, CO₂ 중 15% MeOH 및 0.25% 디메틸에틸아민]에 의해 정제하여 7-22 (체류 시간 3.8분) 및 7-23 (체류 시간 4.4분)을 수득하였다.

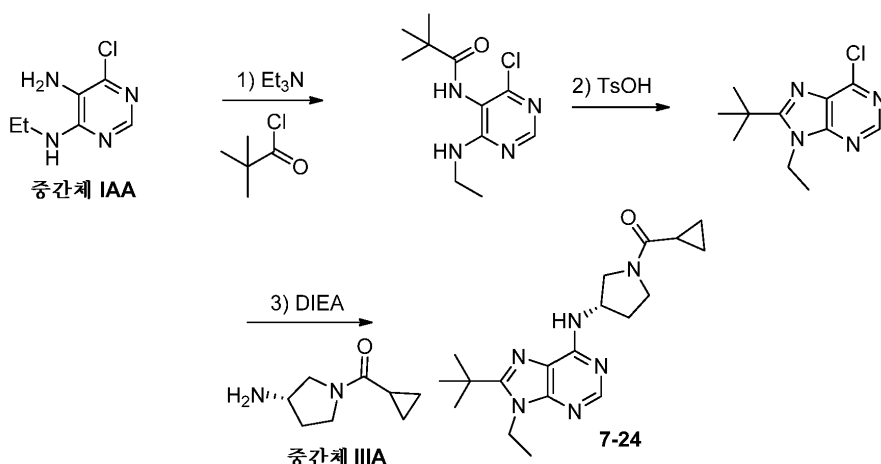
7-22: ¹H NMR

(500 MHz, DMSO- *d*₆) δ 8.24 – 8.12 (m, 1H), 7.91 – 7.73 (m, 1H), 4.94 – 4.53 (m, 1H), 4.23 – 4.09 (m, 2H), 4.02 – 3.80 (m, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 2H), 3.71 – 3.43 (m, 2H), 3.38 – 3.28 (m, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 3H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.29 – 1.93 (m, 2H), 1.80 – 1.61 (m, 1H), 1.33 – 1.24 (m, 3H), 0.75 – 0.60 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 (C₁₈H₂₇N₆O₂) [M+H]⁺, 359; 실측치, 359.

7-23: ¹H NMR (500 MHz, DMSO- *d*₆) δ 8.30 – 8.08 (m, 1H), 7.88 – 7.67 (m, 1H), 4.93 – 4.54 (m, 1H), 4.19 – 4.07 (m, 2H), 4.01 – 3.80 (m, 1H), 3.70 – 3.45 (m, 2H), 3.40 – 3.27 (m, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 2H), 2.30 – 1.93 (m, 2H), 1.79 – 1.62 (m, 1H), 1.36 – 1.21 (m, 6H), 0.75 – 0.60 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 (C₁₇H₂₅N₆O) [M+H]⁺, 329; 실측치, 329.

[1445]

[1446] 실시예 17: 화합물 7-24의 제조.



[1447]

[1448] 단계 1: N-(4-클로로-6-(에틸아미노)피리미딘-5-일)피발아미드의 제조.

[1449] 피발로일 클로라이드 (220 mg, 1.8 mmol)를 0℃에서 DCM (10 ml) 중 중간체 IAA (300 mg, 1.7 mmol) 및 트리에틸아민 (352 mg, 3.48 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 (10 mL)으로 킨칭하고, 디클로로메탄 (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 N-(4-클로로-6-(에틸아미노)피리미딘-5-일)피발아미드를 수득하였다.

[1450] MS (ESI) 계산치 (C₁₁H₁₈ClN₄O) [M+H]⁺, 257; 실측치, 257.

[1451] 단계 2: 8-tert-부틸-6-클로로-9-에틸-9H-퓨린의 제조.

[1452] 4-메틸벤젠술폰산 (33.5 mg, 0.195 mmol)을 톨루엔 (5 ml) 중 N-(4-클로로-6-(에틸아미노)피리미딘-5-일)피발아미드 (200 mg, 0.78 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 105℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 박층 크로마토그래피 (PE:EA = 4:1로 용리)에 의해 정제하여 8-tert-부틸-6-클로로-9-에틸-9H-퓨린을 수득하였다.

[1453] MS (ESI) 계산치 (C₁₁H₁₆ClN₄) [M+H]⁺, 239; 실측치, 239.

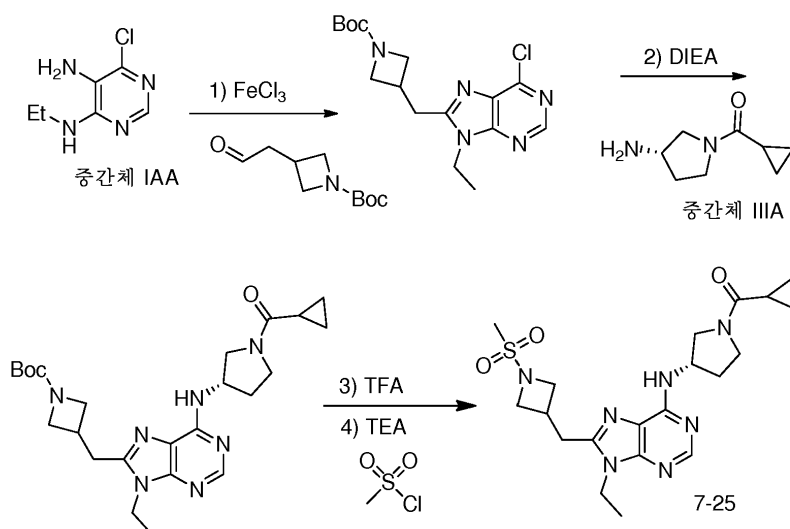
[1454] 단계 3: 화합물 7-24의 제조.

[1455] DIPEA (0.366 ml, 2.095 mmol)를 t-BuOH (6 ml) 중 8-(tert-부틸)-6-클로로-9-에틸-9H-퓨린 (100 mg, 0.42 mmol) 및 (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(시클로프로필)메탄올 중간체 IIIA (그의 중성 형태로) (129 mg, 0.838 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 역상 HPLC (C-18)에 의해 아세트니트릴/물 + 0.05% NH₃으로 용리시키면서 정제하여 7-24를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.27 (m, 1H), 5.00 – 4.70 (m, 1H), 4.49 – 4.44 (m, 2H), 4.20 – 3.57 (m, 4H), 2.50 – 2.10 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.50 – 1.45 (m, 3H), 1.00 – 0.75 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 (C₁₉H₂₉N₆O) [M+H]⁺, 357; 실측치, 357.

[1456]

[1457] 실시예 18: 화합물 7-25의 제조.



[1458]

[1459] 단계 1: tert-부틸 3-((6-클로로-9-에틸-9H-퓨린-8-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트의 제조.

[1460] 중간체 IAA (200 mg, 1.2 mmol) 및 염화철 (III) 6수화물 (81 mg, 0.30 mmol)을 DMF (1.2 ml) 중에 용해시켰다. 이어서, tert-부틸 3-(2-옥소에틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 1.5 mmol, 신노베이트, 인크.로부터 입수가가능함)를 첨가하였다. 혼합물을 75℃로 가열하고, 개방 바이알에서 18시간 동안 격렬히 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추

가로 EtOAc (x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔에 의해 헥산 중 0 - 80% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 3-((6-클로로-9-에틸-9H-퓨린-8-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_{16}H_{23}ClN_5O_2$) $[M+H]^+$, 352; 실측치, 352.

단계 2: (S)-tert-부틸 3-((6-((1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일)아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트의 제조.

tert-부틸 3-((6-클로로-9-에틸-9H-퓨린-8-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (235 mg, 0.668 mmol) 및 (S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(시클로프로필)메탄올, HCl (중간체 IIIA) (134 mg, 0.701 mmol)을 t-BuOH (3340 μ l) 중에 현탁시키고, DIEA (760 μ l, 4.4 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 밤새 85°C로 가열하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 중에 재용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 실리카 겔 상에 직접 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 헥산 중 10 - 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 3-((6-((1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일)아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_{24}H_{36}N_7O_3$) $[M+H]^+$, 470; 실측치, 470.

단계 3: (S)-(3-((8-(아제티딘-3-일메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(시클로프로필)메탄올, TFA의 제조.

(S)-tert-부틸 3-((6-((1-(시클로프로판카르보닐)피롤리딘-3-일)아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (73 mg, 0.16 mmol)를 DCM (500 μ l) 중에 용해시키고, TFA (125 μ l)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 그 후에 추가 분량의 TFA (100 μ l)를 첨가하고, 반응물을 추가로 1시간 동안 교반되도록 한 후, 용매를 진공 하에 제거하여 (S)-(3-((8-(아제티딘-3-일메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(시클로프로필)메탄올, TFA를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_{19}H_{28}N_7O$) $[M+H]^+$, 370; 실측치, 370.

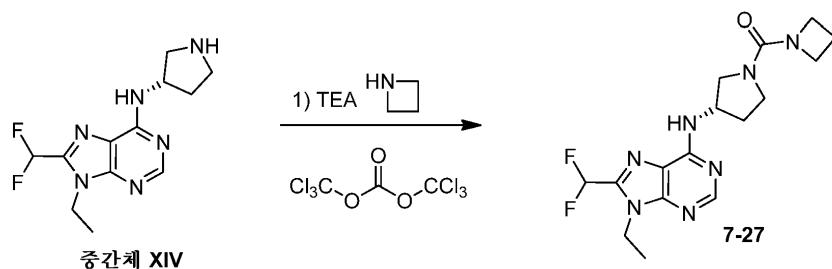
단계 4: 화합물 7-25의 제조.

(S)-(3-((8-(아제티딘-3-일메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(시클로프로필)메탄올, TFA (47 mg, 0.078 mmol)를 DCM (0.750 ml) 중에 용해시키고, TEA (0.087 ml, 0.624 mmol)를 첨가하고, 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (6.7 μ l, 0.086 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반되도록 하고, 그 후에 혼합물을 진공 하에 농축시키고, DMSO 중에 재용해시키고, 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 0.1% v/v TFA 개질제)에 의해 정제하여 (S)시클로프로필(3-(9-에틸-8-((1-(메틸술포닐)아제티딘-3-일)메틸)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메탄올을 TFA 염으로서 수득하였다. 이어서, 염을 MeOH 중에 용해시키고, 1g 실리아프렘TM 규소-카르보네이트 카트리지를 통해 용리시키고, 그 후에 이를 MeOH 및 물의 혼합물로부터 동결건조시켜 7-25을 수득하였다.

1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 - 8.05 (m, 1H), 7.82 - 7.65 (m, 1H), 4.93 - 4.58 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 4.09 - 3.48 (m, 8H), 3.23 - 3.09 (m, 3H), 3.03 - 2.96 (m, 3H), 2.33 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.60 (m, 1H), 1.31 - 1.25 (m, 3H), 0.76 - 0.61 (m, 4H).

MS (ESI) 계산치 ($C_{20}H_{30}N_7O_3S$) $[M+H]^+$, 448 ; 실측치, 448.

[1471] 실시예 19: 화합물 7-27의 제조.



[1472]

[1473] DCM 1 mL 중 아제티딘 (10 μ L, 0.2 mmol)의 용액에 빙조에서 TEA (50 μ L, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 이어서, DCM 200 μ L 중에 용해시킨 트리포스겐 (21 mg, 0.071 mmol)을 용액에 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 그 후에 이를 실온으로 가온되도록 하였으며, 여기서 이를 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 0°C로 냉각시킨 다음, TEA (50 μ L, 0.35 mmol) 및 중간체 XIV (50 mg, 0.18 mmol)를 DCM 중의 용액으로서 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 그 후에 이를 실온으로 가온되도록 하였으며, 여기서 이를 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 중탄산나트륨의 첨가에 의해 켄칭하고, 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 DCM 중 0-10% 메탄올로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 7-27을 수득하였다.

^1H NMR (499 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (넓은 s, 1H); 6.81 (t, $J = 52.5$ Hz, 1H); 5.90 (넓은 s, 1H); 4.86 (넓은 s, 1H); 4.45(q, $J = 7.3$ Hz, 2H); 4.10 – 3.94 (m, 4H); 3.79 (dd, $J = 10.5, 5.8$ Hz, 1H); 3.63 – 3.46 (m, 2H); 3.40 (dd, $J = 11.2, 4.1$ Hz, 1H); 2.35 – 2.19 (m, 3H); 2.15 – 1.93 (m, 1H); 1.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS (EI) 계산치 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 366; 질량치 366.

[1474]

[1475] 화합물 7-2 내지 7-7을 상응하는 알데히드 및 중간체 III 또는 중간체 IIIA를 사용하여 실시예 13과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1476]

화합물 7-8을, 1,1,2-트리메톡시에탄 (4 당량) 및 촉매량의 4-메틸벤젠술포산을 반응 용기에 첨가하고 DMF:에탄올의 4:1 혼합물 중에서 제1 단계를 수행함으로써 알데히드를 제1 단계에서 계내 제조한 것을 제외하고는 실시예 13과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1477]

화합물 7-9를 4-메톡시-3-메틸페닐보론산 대신에 시클로프로필보론산을 사용하여 실시예 4D (표 3)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1478]

화합물 7-10을 실시예 4E, 단계 3 (표 3)과 유사한 방식으로, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸 대신에 시클로프로필보론산을 사용하여 제조하였다.

[1479]

화합물 7-13 및 7-14를 각각 중간체 III 및 IIIA를 사용하여 실시예 15, 단계 2와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1480]

화합물 7-15, 7-16, 및 7-19를 상응하는 산을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1481]

화합물 7-17 및 7-18을 트랜스 및 시스 3-메톡시시클로부탄카르복실산의 혼합물을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. 이와 같이 하여 수득한 혼합물을 키랄 SFC [키랄팩, IA, 21 x 250 (mm), 70 ml/분 유량, CO_2 중 25% MeOH]로 분리하여 화합물 7-17 (체류 시간 3.2분) 및 7-18 (체류 시간 4.6분)을 수득하였다.

[1482]

화합물 7-20 및 7-21을 라세미 스피로[2.4]헵탄-1-카르복실산을 사용하여 실시예 15와 유사한 방식으로 제조하였다. 이와 같이 하여 수득한 혼합물을 키랄 SFC [키랄팩 AD-H, 21 x 250 (mm), 70 ml/분, CO_2 중 20% MeOH]로 분리하여 7-20 (체류 시간 3.6분) 및 7-21 (체류 시간 4.8분)을 수득하였다.

[1483]

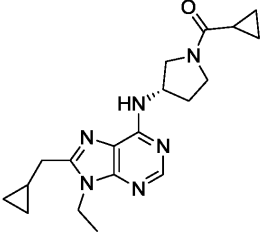
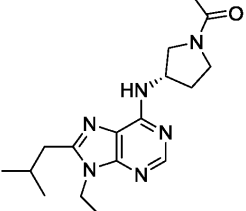
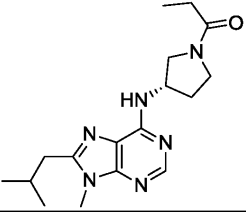
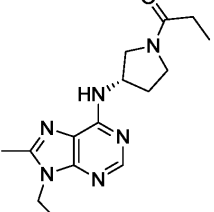
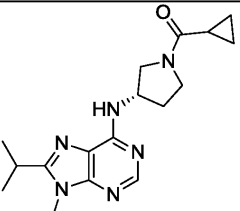
화합물 7-26을 중간체 VIX 및 2-브로모피리딘으로부터 실시예 7과 유사한 방식으로, 탄산칼륨 대신에 탄산세슘을, N-메틸피롤리돈 대신에 DMF를 사용하여 제조하였다.

[1484]

화합물 7-28을 실시예 19와 유사한 방식으로, 아제티딘 대신에 3-메톡시아제티딘 히드로클로라이드를 사용하여 제조하였다.

[1485]

<표 7>

화합물	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
7-1		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(시클로프로필메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-아민	계산치 355, 실측치 355
7-2		9-에틸-8-(2-메틸프로필)-N-[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 345, 실측치 345
7-3		9-메틸-8-(2-메틸프로필)-N-[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 331, 실측치 331
7-4		9-에틸-8-메틸-N-[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 303, 실측치 303
7-5		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(1-메틸에틸)-9H-퓨린-6-아민	계산치 343, 실측치 343

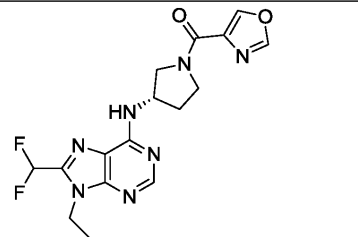
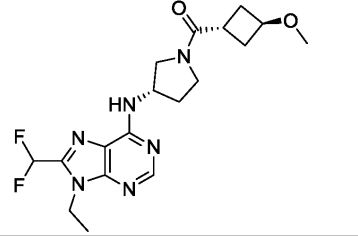
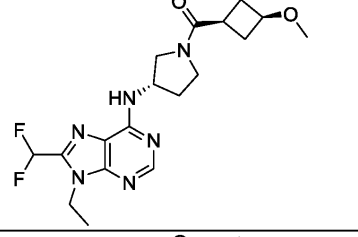
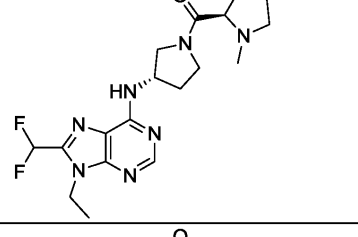
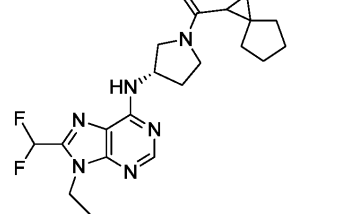
[1486]

7-6		3-(6-{{(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일}아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-일)프로판-1-올	계산치 359, 실측치 359
7-7		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-6-아민	계산치 383, 실측치 383
7-8		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(메톡시메틸)-9H-퓨린-6-아민	계산치 345, 실측치 345
7-9		8-시클로프로필-9-메틸-N-[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 315, 실측치 315
7-10		8-시클로프로필-N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6-아민	계산치 341, 실측치 341

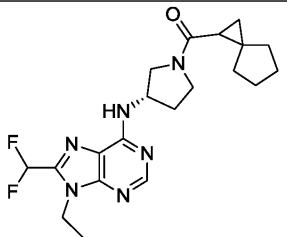
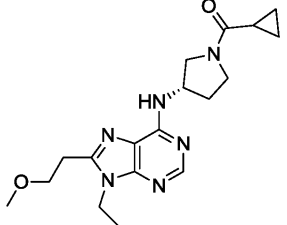
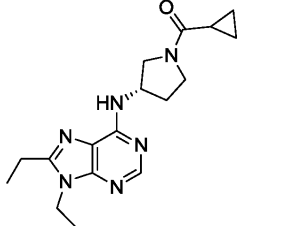
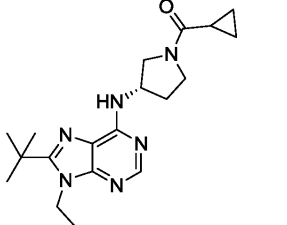
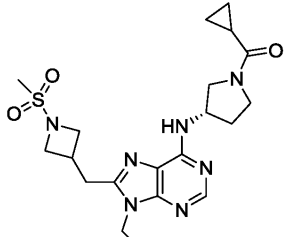
[1487]

7-11		9-에틸-N-[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-8-(트리플루오로메틸)-9H-퓨린-6-아민	계산치 357, 실측치 357
7-12		8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-{(3S)-1-[(1-메틸-1H-피라졸-3-일)카르보닐]피롤리딘-3-일}-9H-퓨린-6-아민	계산치 391, 실측치 391
7-13		8-(디플루오로메틸)-9-에틸-N-[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 339, 실측치 339
7-14		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(디플루오로메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-아민	계산치 351, 실측치 351
7-15		N-[(3S)-1-(시클로부틸카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(디플루오로메틸)-9-에틸-9H-퓨린-6-아민	계산치 365, 실측치 365

[1488]

7-16		8-(디플루오로메틸)-9-에틸- N-[(3S)-1-(1,3-옥사졸-4- 일카르보닐)피롤리딘-3-일]- 9H-퓨린-6-아민	계산치 378, 실측치 378
7-17		8-(디플루오로메틸)-9-에틸- N-[(3S)-1-[(트랜스-3- 메톡시시클로부틸)카르보닐] 피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6- 아민	계산치 395, 실측치 395
7-18		8-(디플루오로메틸)-9-에틸- N-[(3S)-1-[(시스-3- 메톡시시클로부틸)카르보닐] 피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6- 아민	계산치 395, 실측치 395
7-19		8-(디플루오로메틸)-9-에틸- N-[(3S)-1-(1-메틸-D- 프롤릴)피롤리딘-3-일]-9H- 퓨린-6-아민	계산치 394, 실측치 394
7-20		(S 또는 R)-8- (디플루오로메틸)-9-에틸-N- [(3S)-1-(스피로[2.4]헵트-1- 일카르보닐)피롤리딘-3-일]- 9H-퓨린-6-아민	계산치 405, 실측치 405

[1489]

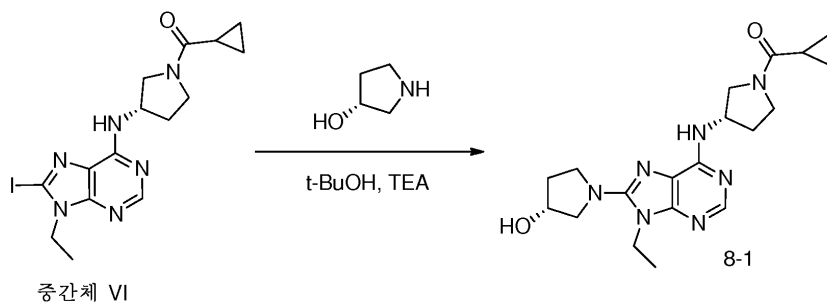
7-21		(S 또는 R)-8-((디플루오로메틸)-9-에틸-N- [(3S)-1-(스피로[2.4]헵트-1- 일카르보닐)피롤리딘-3-일]- 9H-퓨린-6-아민	계산치 405, 실측치 405
7-22		N-[(3S)-1- (시클로프로필카르보닐)피롤 리딘-3-일]-9-에틸-8-(2- 메톡시에틸)-9H-퓨린-6-아민	계산치 359, 실측치 359
7-23		N-[(3S)-1- (시클로프로필카르보닐)피롤 리딘-3-일]-8,9-디에틸-9H- 퓨린-6-아민	계산치 329, 실측치 329
7-24		8-tert-부틸-N-[(3S)-1- (시클로프로필카르보닐)피롤 리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6- 아민	계산치 357, 실측치 357
7-25		N-[(3S)-1- (시클로프로필카르보닐)피롤 리딘-3-일]-9-에틸-8-{[1- (메틸술포닐)아제티딘-3- 일]메틸}-9H-퓨린-6-아민	계산치 448, 실측치 448

[1490]

7-26		8-(디플루오로메틸)-9-에틸- N-[(3S)-1-피리딘-2- 일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6- 아민	계산치 360, 실측치 360
7-27		N-[(3S)-1-(아제티딘-1- 일카르보닐)피롤리딘-3-일]- 8-(디플루오로메틸)-9-에틸- 9H-퓨린-6-아민	계산치 366, 실측치 366
7-28		8-(디플루오로메틸)-9-에틸- N-{(3S)-1-[(3- 메톡시아제티딘-1- 일)카르보닐]피롤리딘-3-일}- 9H-퓨린-6-아민	계산치 396, 실측치 396

표 8의 화합물 실시예.

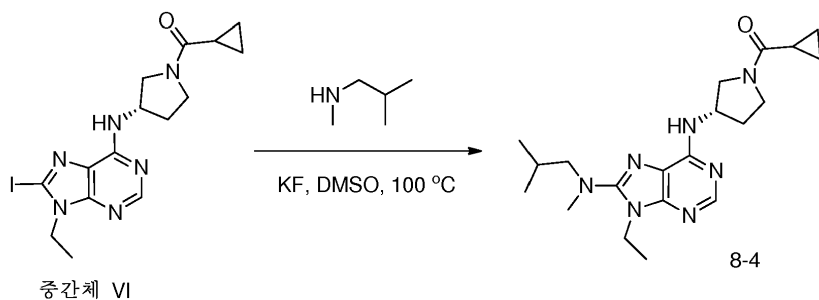
실시예 19A: 화합물 8-1의 제조.



(S)-시클로프로필(3-((9-에틸-8-아이오도-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메탄올 (중간체 VI) (0.050 g, 0.12 mmol), (R)-피롤리딘-3-올 (0.013 g, 0.15 mmol), 트리에틸아민 (1.0 mL, 7.1 mmol) 및 t-BuOH (2.0 mL)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 15시간 동안 100℃로 가열하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 박층 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM:MeOH =5:1)에 의해 정제하여 화합물 8-1를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15-8.14 (m, 1 H), 4.84-4.58 (m, 2 H), 4.37-3.55 (m, 10 H), 2.47-1.74 (m, 5 H), 1.41-1.37 (m, 3 H), 0.95-0.79 (m, 4 H). MS (ESI) 계산치 C₁₉H₂₈N₇O₂ [M+H]⁺, 386; 실측치, 386.

[1497] 실시예 19B: 화합물 8-4의 제조.



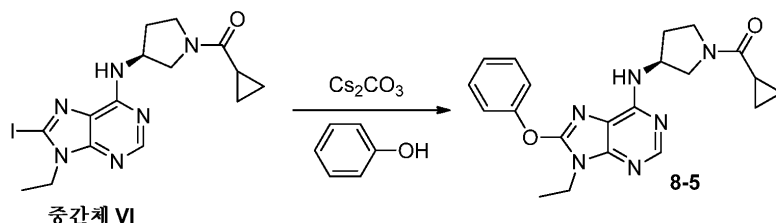
[1498]

[1499] 마이크로웨이브 바이알에 (S)-시클로프로필(3-((9-에틸-8-아이오도-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)메탄올 (중간체 VI) (0.023 g, 0.054 mmol), N,N-디메틸프로판-1-아민 (0.019 mg, 0.22 mmol), 플루오린화칼륨 (0.032 g, 0.54 mmol) 및 DMSO (0.36 mL)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고 100°C에서 10시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 시린지 필터를 통해 통과시키고, 그 후에 이를 직접 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 0.1% v/v TFA 개질제)에 의해 정제하여 화합물 8-4를 TFA 염으로서 수득하였다.

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.21 – 7.85 (m, 1H), 4.88 – 4.53 (m, 2H), 4.21 – 4.09 (m, 2H), 4.04 – 3.30 (m, 6H), 3.23 – 3.12 (m, 2H), 3.08 – 2.98 (m, 3H), 2.32 – 1.61 (m, 4H), 1.38 – 1.28 (m, 3H), 0.93 – 0.82 (m, 6H), 0.81 – 0.57 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 386, 실측치 386.

[1500]

[1501] 실시예 19C: 화합물 8-5의 제조.



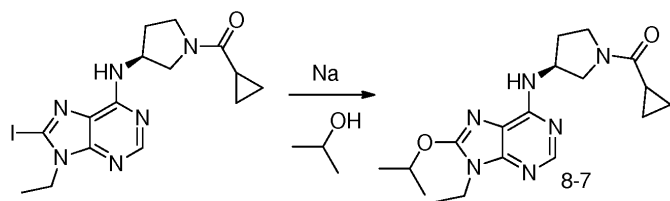
[1502]

[1503] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 중간체 VI (50 mg, 0.12 mmol)의 용액에 페놀 (17 mg, 0.18 mmol) 및 탄산세슘 (76 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (50 mL)로 켄칭하고, 그 후에 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 25 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 정제용 HPLC [칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 5 μm OBD, 19 x 150 mm; 이동상: A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), B: 아세토니트릴 (22% – 40%); 유량: 20 mL/분; UV 검출: 220/254 nm]에 의해 정제하여 화합물 8-5를 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO – d_6) δ 8.22 (m, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 4H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 4.82 – 4.61 (m, 1H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.97 – 3.75 (m, 1H), 3.63 – 3.20 (m, 3H), 2.22 – 1.90 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 1H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.70 – 0.66 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2$) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 393; 실측치, 393.

[1504]

[1505] 실시예 19D: 화합물 8-7의 제조.



중간체 VI

[1506]

[1507] 프로판-2-올 (2 mL) 및 나트륨 (27 mg, 1.20 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 중간체 VI (100 mg, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 냉각시키고, 물 (50 mL)로 켄칭하고, 그 후에 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 정제용 HPLC [칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 5 μ m OBD, 19 x 150 mm; 이동상: A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), B: 아세토니트릴 (22% - 40%); 유량: 20 mL/분; UV 검출: 220/254 nm]에 의해 정제하여 화합물 8-7을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.90 - 4.60 (m, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 3H), 3.67 - 3.50 (m, 2H), 3.40 - 3.25 (m, 1H), 2.31 - 1.90 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.71 - 0.67 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 359.2; 실측치, 359.

[1508]

[1509] 화합물 8-2 및 8-3을 상응하는 아민을 사용하여 실시예 19A와 유사한 방식으로 제조하였다.

[1510]

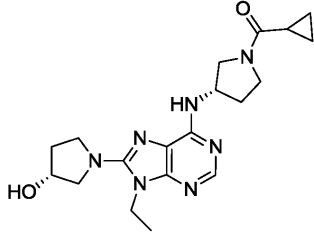
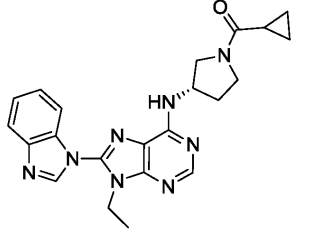
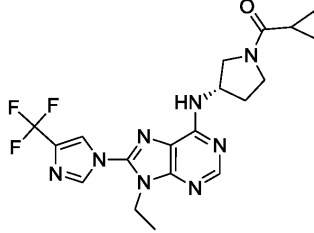
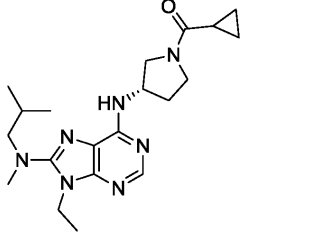
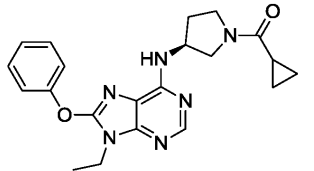
화합물 8-6을 실시예 19C와 유사한 방식으로, 페놀 대신에 3-플루오로-4-메톡시페놀을 사용하여 제조하였다.

[1511]

화합물 8-8을 실시예 19C와 유사한 방식으로, 페놀 대신에 4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤조[d]이미다졸을 사용하여 제조하였다.

[1512]

<표 8>

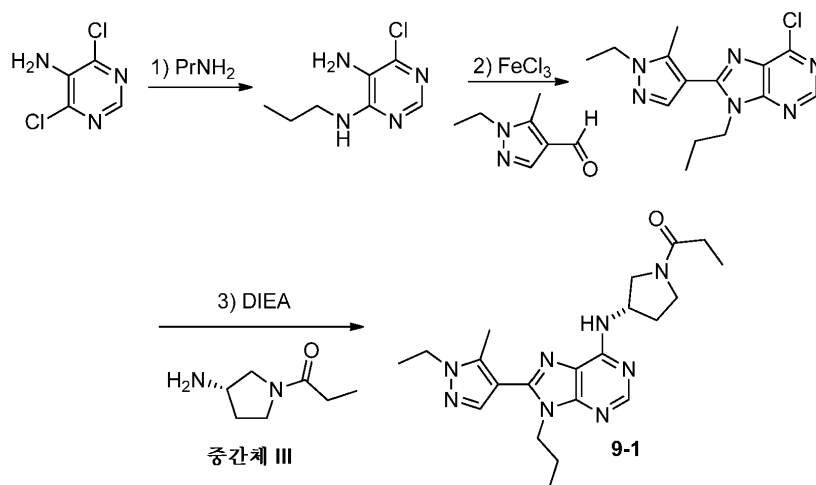
화합물	구조	IUPAC 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
8-1		(3R)-1-(6-{{(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일}아미노}-9-에틸-9H-퓨린-8-일)피롤리딘-3-올	계산치 386, 실측치 386
8-2		8-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-9H-퓨린-6-아민	계산치 417, 실측치 417
8-3		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 435, 실측치 435
8-4		시클로프로필[(3S)-3-({9-에틸-8-[메틸(2-메틸프로필)아미노]-9H-퓨린-6-일}아미노)피롤리딘-1-일]메탄올	계산치 386, 실측치 386
8-5		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-페녹시-9H-퓨린-6-아민	계산치 393, 실측치 393

[1513]

8-6		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(3-플루오로-4-메톡시페녹시)-9H-퓨린-6-아민	계산치 441, 실측치 441
8-7		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(1-메틸에톡시)-9H-퓨린-6-아민	계산치 359, 실측치 359
8-8		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 421, 실측치 421

표 9의 화합물 실시예

실시예 20: 화합물 9-1의 제조.



단계 1: 6-클로로-N4-프로필피리미딘-4,5-디아민의 제조.

IPA (20 mL) 및 물 (10 mL) 중 4,6-디클로로피리미딘-5-아민 (3.0 g, 18.3 mmol) 및 프로판-1-아민 (2.7 g, 45.7 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (DCM 중 5% MeOH로 용리)에 의해 정제하여 6-클로로-N4-프로필피리미딘-4,5-디아민을 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_7H_{12}ClN_4$) $[M+H]^+$, 187; 실측치, 187.

단계 2: 6-클로로-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-프로필-9H-퓨린의 제조.

DMF (10 mL) 중 6-클로로-N4-프로필피리미딘-4,5-디아민 (600 mg, 3.2 mmol) 및 6-메틸니코틴알데히드 (1.3 g, 9.6 mmol)의 용액에 $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (216 mg, 0.8 mmol)를 실온에서 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 공기의 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 물 (10 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 생성된 혼합물을 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (DCM 중 10% MeOH로 용

리)에 의해 정제하여 6-클로로-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-프로필-9H-퓨린을 수득하였다.

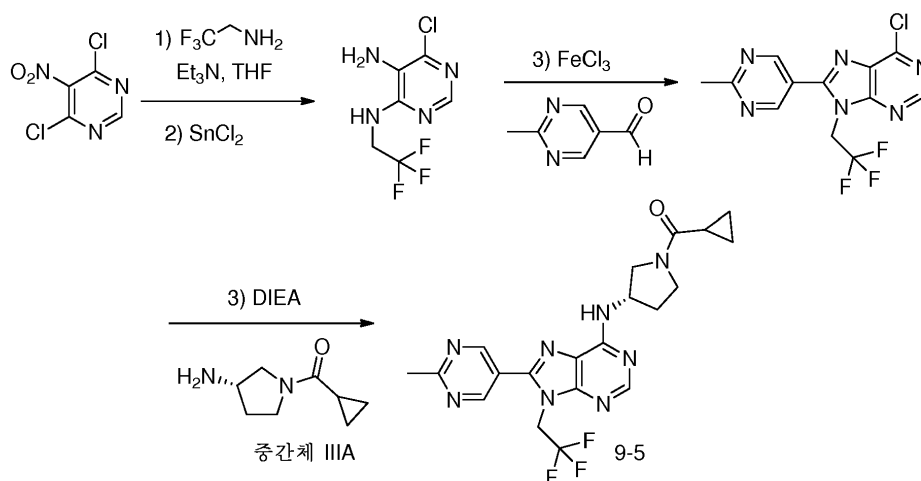
MS (ESI) 계산치 ($C_{14}H_{18}N_6$) $[M+H]^+$, 305; 실측치, 305.

단계 3: 화합물 9-1의 제조.

6-클로로-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-프로필-9H-퓨린 (200 mg, 0.65 mmol) 및 중간체 III (373 mg, 2.62 mmol)을 t-BuOH:DIPEA의 혼합물 (1:1, 4 mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소의 분위기 하에 36시간 동안 80°C로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC (이동상; A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), B: MeCN)에 의해 정제하여 9-1을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 8.25 (s, 1 H), 7.81 - 7.90 (m, 2 H), 5.00 - 4.60 (s, 1 H), 4.25 - 4.10 (m, 4 H), 3.85 - 3.30 (m, 5 H), 2.50 (s, 3H), 2.30 - 1.95 (m, 4 H), 1.15 - 1.25 (m, 2 H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.95 (q, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H). MS (ESI) 계산치 ($C_{21}H_{31}N_8O$) $[M+H]^+$, 411; 실측치, 411.

실시예 21: 화합물 9-5의 제조.



단계 1: 6-클로로-5-니트로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민의 제조.

4,6-디클로로-5-니트로피리미딘 1 (2.0 g, 10.3 mmol), TEA (2.87 mL, 20.6 mmol) 및 THF (40 mL)의 혼합물에 0°C에서 THF (4 mL) 중 2,2,2-트리플루오로에탄아민 (0.92 g, 9.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 10-25% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 6-클로로-5-니트로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민을 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_6H_5ClF_3N_4O_2$) $[M+H]^+$, 257; 실측치, 257.

단계 2: 6-클로로-N⁴-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4,5-디아민의 제조.

6-클로로-5-니트로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민 (1.3 g, 5.1 mmol), 염화주석 (II) 2수화물 (5.72 g, 25.3 mmol) 및 에탄올 (40 mL)의 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 (300 mL)으로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (1 x 100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 10-17% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 6-클로로-N⁴-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4,5-디아민을 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_6H_7ClF_3N_4$) $[M+H]^+$, 227; 실측치, 227

[1535]

단계 3: 6-클로로-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린의 제조.

[1536]

6-클로로-N⁴-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4,5-디아민 3 (220 mg, 0.97 mmol)을 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 염화철(III) 6수화물 (79 mg, 0.29 mmol)에 이어서 2-메틸피리미딘-5-카르보알데히드 (166 mg, 1.36 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 우수한 교반 하에 반응 혼합물을 통해 공기를 버블링시키면서 18시간 동안 85 °C로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, DCM (30 mL)으로 희석하고, 염수 (1 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 50% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 6-클로로-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린을 수득하였다.

[1537]

MS (ESI) 계산치 (C₁₂H₉ClF₃N₆) [M+H]⁺, 329; 실측치, 329.

[1538]

단계 4: 화합물 9-5의 제조.

[1539]

(S)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(시클로프로필)메타논 (중간체 IIIA) (그의 중성 형태로) (80 mg, 0.52 mmol), 6-클로로-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린 (48 mg, 0.146 mmol), DIEA (0.10 mL, 0.57 mmol) 및 t-BuOH (8 mL)의 혼합물을 85°C에서 12시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC (이동상; A: 물 (10mM NH₄HCO₃), B: MeCN)에 의해 정제하여 화합물 9-5를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 2H), 8.48 (m, 1H), 6.10 – 5.95 (m, 1H), 5.04 – 4.88 (m, 3H), 4.18 – 3.62 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.35 – 2.07 (m, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.04 – 1.02 (m, 2H), 0.85 – 0.70 (m, 2H). MS (ESI) 계산치 (C₂₀H₂₂F₃N₈O) [M+H]⁺, 447; 실측치, 447

[1540]

[1541]

화합물 9-2 내지 9-4를 상응하는 아민을 사용하여 실시예 20과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1542]

<표 9>

화합물	구조	화합물 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
9-1		8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9-프로필-9H-퓨린-6-아민	계산치 411, 실측치 411
9-2		8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9-프로필-9H-퓨린-6-아민	계산치 395, 실측치 395
9-3		9-(시클로프로필메틸)-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 423, 실측치 423
9-4		9-(2,2-디플루오로에틸)-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-[(3S)-1-프로파노일피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 433, 실측치 433

[1543]

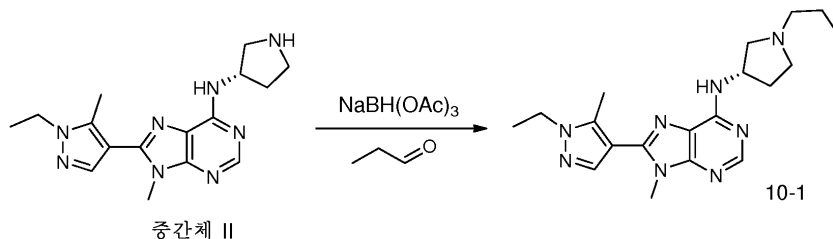
9-5		N-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-6-아민	계산치 447, 실측치 447
-----	--	--	------------------

[1544]

[1545]

표 10의 화합물 실시예

[1546] 실시예 22: 화합물 10-1의 제조.



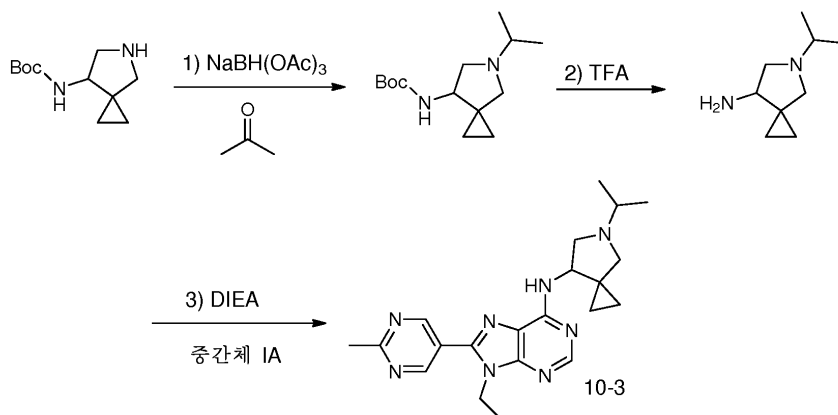
[1547]

[1548] DCM (3 mL) 중 (S)-8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민 (중간체 II) (그의 중성 형태로) (100 mg, 0.3 mmol)의 용액에 프로피온알데히드 (35 mg, 0.6 mmol) 및 아세트산 (0.2 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소의 분위기 하에 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (127 mg, 0.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC (이동상; A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), B: MeCN)에 의해 정제하여 10-1을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.14 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3 H), 3.20 – 3.21 (m, 1H), 2.95 – 3.05 (m, 1H), 2.80 – 2.85 (m, 1H), 2.57 – 2.67 (m, 2 H), 2.50 – 2.25 (m, 6 H), 1.78 – 1.81 (m, 1 H), 1.40 – 1.52 (m, 2 H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_8$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 369; 실측치, 369.

[1549]

[1550] 실시예 23: 화합물 10-2의 제조.



[1551]

[1552] 단계 1: tert-부틸 (5-이소프로필-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-일)카르바메이트의 제조.

[1553] DCM (10 mL) 중 rac-tert-부틸 5-아자스피로[2.4]헵탄-7-일카르바메이트 (150 mg, 0.7 mmol)의 용액에 아세트산 (1 방울) 및 프로판-2-온 (0.25 mL, 3.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합된 용액을 15분 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (450 mg, 2.1 mmol)를 첨가하고, 용액을 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 물 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 감압 하에 증발시켜 rac-tert-부틸 (5-이소프로필-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-일)카르바메이트를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1554] MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 255; 실측치, 255.

[1555] 단계 2: 5-이소프로필-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-아민 메탄올의 제조.

[1556] DCM (4 mL) 중 rac-tert-부틸 (5-이소프로필-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-일)카르바메이트 (150 mg, 0.59 mmol)의

용액에 TFA (1 ml)를 첨가하였다. 혼합된 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 물 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 감압 하에 증발시켜 5-이소프로필-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-아민 메타논을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

MS (ESI) 계산치 ($C_9H_{19}N_2$) $[M+H]^+$, 155; 실측치, 155.

단계 3: 화합물 10-3의 제조.

t-BuOH (1 ml) 및 DIEA (3 ml) 중 중간체 II의 용액에 5-이소프로필-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-아민 (130 mg, 0.84 mmol)을 첨가하였다. 혼합된 용액을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 냉각된 물 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC [칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 10 μ m OBD, 19 x 250 mm; 이동상 A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), B: MeCN; 유량: 30 mL/분; UV 검출: 214/254 nm]에 의해 정제하여 화합물 10-3를 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 4.73 (넓은 s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 4H), 2.73 - 2.68 (m, 1H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.20 - 1.14 (m, 6H), 0.97 - 0.57 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 ($C_{21}H_{29}N_8$) $[M+H]^+$, 393; 실측치, 393.

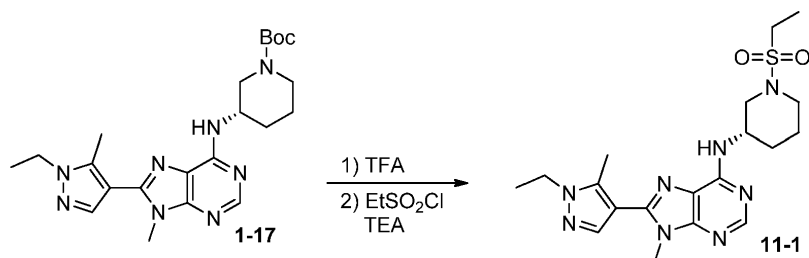
화합물 10-2를 상응하는 케톤을 사용하여 실시예 23과 유사한 방식으로 제조하였다.

<표 10>

화합물	구조	화합물 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
10-1		8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-[(3S)-1-프로필피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 369, 실측치 369
10-2		N(S 및 R)-[5-(1-(S 및 R)-시클로프로필에틸)-5-아자스피로[2.4]헵트-7-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 419, 실측치 419
10-3		(R 및 S)-9-에틸-N-[5-(1-메틸에틸)-5-아자스피로[2.4]헵트-7-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 393, 실측치 393

표 11의 화합물 실시예

[1565] 실시예 24: 화합물 11-1의 제조.



[1566]

[1567] 단계 1: 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-((S)-피페리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민의 제조.

[1568] DCM (4 mL) 중 화합물 1-17 (300 mg, 0.68 mmol)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 (10 mL)로 세척하고, EA (10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-((S)-피페리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민을 수득하였고, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1569] MS (ESI) 계산치 ($C_{17}H_{25}N_8$) $[M+H]^+$, 341; 실측치, 341.

[1570] 단계 2: 화합물 11-1의 제조.

[1571] DCM (3 mL) 중 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-((S)-피페리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민 (50 mg, 0.15 mmol)의 용액에 에탄술포닐 클로라이드 (38 mg, 0.3 mmol) 및 TEA (46 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 (10 mL)로 세척하고, EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC (이동상: A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), B: MeCN)에 의해 정제하여 화합물 11-1을 수득하였다.

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 4.29 – 4.24 (m, 3 H), 3.82 – 3.78 (m, 4 H), 3.52 – 3.48 (m, 1 H), 3.18 – 3.00 (m, 4 H), 2.56 (s, 3 H), 2.10 – 1.95 (m, 2 H), 1.80 – 1.70 (m, 2 H), 1.50 – 1.45 (m, 3 H), 1.35 – 1.30 (m, 3 H). MS (ESI) 계산치 ($C_{19}H_{29}N_8O_2S$) $[M+H]^+$, 433; 실측치, 433.

[1572]

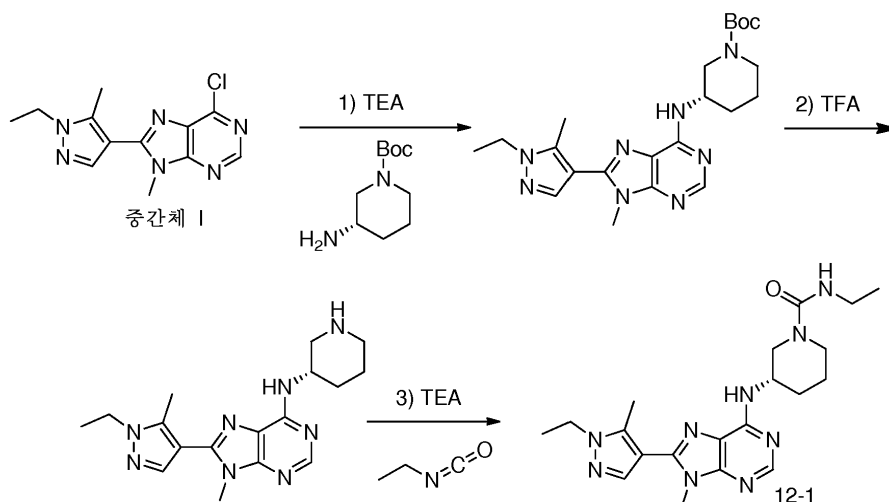
[1573] <표 11>

화합물	구조	화합물 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
11-1		8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-[(3S)-1-(에틸술포닐)피페리딘-3-일]-9-메틸-9H-퓨린-6-아민	계산치 433, 실측치 433

[1574]

[1575] 표 12의 화합물 실시예.

[1576] 실시예 24A: 화합물 12-1의 제조.



[1577]

[1578] 단계 1: (3S)-tert-부틸 3-(8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조.

[1579] t-BuOH (5.0 mL) 및 TEA (10 mL) 중 중간체 I (0.77 g, 2.8 mmol) 및 (S)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (0.50 g, 2.5 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브에서 110°C에서 72시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:DCM = 1:1)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[1580] MS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{33}N_8O_2$ $[M+H]^+$, 441; 실측치, 441.

[1581] 단계 2: 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-((S)-피페리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민의 제조.

[1582] DCM (4.0 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-((8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.30 g, 0.68 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 (10 mL)로 세척하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-((S)-피페리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민을 수득하였다.

[1583] MS (ESI) 계산치 $C_{17}H_{25}N_8$ $[M+H]^+$, 341; 실측치, 341

[1584] 단계 3: 화합물 12-1의 제조.

[1585] DCM (3.0 mL) 중 8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-N-((S)-피페리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민 (0.050 g, 0.15 mmol)의 용액에 이소시아니토에탄 (0.022 mg, 0.30 mmol) 및 TEA (0.046 g, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 (10 mL)로 세척하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 10 mM NH_4HCO_3 개질제)에 의해 정제하여 화합물 12-1을 수득하였다.

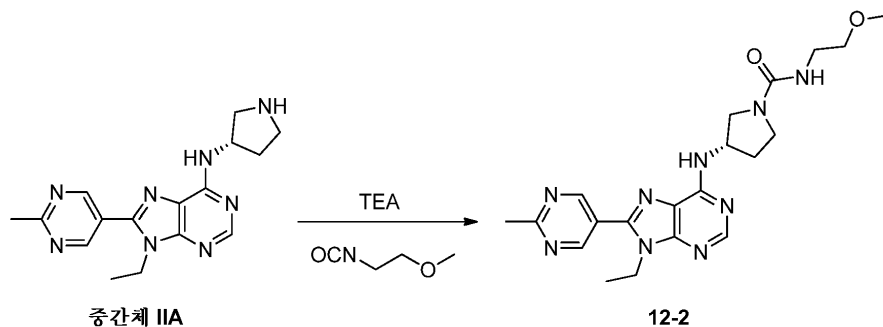
¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 4.40 – 4.24 (m, 3 H), 4.07 – 3.95 (m, 1 H), 3.90 – 3.75 (m, 4 H), 3.25 – 3.00 (m, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1 H), 1.80 – 1.57 (m, 2 H), 1.47 (m, 3 H), 1.07 (s, 3 H). MS (ESI) 계산치 C₂₀H₃₀N₉O [M+H]⁺, 412; 실험치, 412.

[1586]

[1587]

실시예 24B: 화합물 12-2의 제조.



[1588]

[1589]

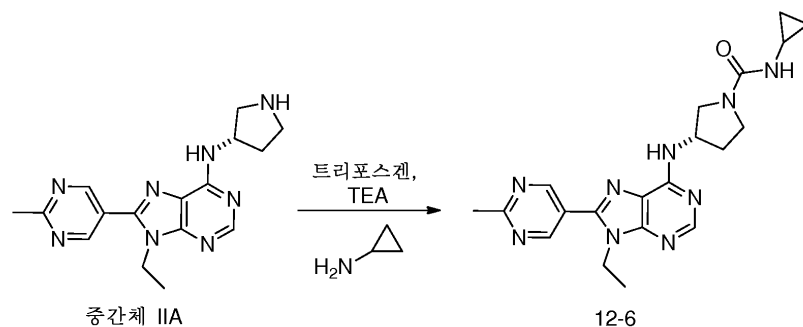
DCM (20 mL) 중 (S)-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민 (중간체 IIA) (그의 중성 형태로) (0.050 g, 0.15 mmol) 및 1-이소시아네이트-2-메톡시에탄 (0.016 mg, 0.15 mmol)의 용액에 TEA (0.060 mL, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 H₂O (10 mL)로 킨칭하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 10 mM NH₄HCO₃ 개질제)에 의해 정제하여 화합물 12-2를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.13 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 5.05-4.85 (m, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.66 – 3.32 (m, 10 H), 2.82 (s, 3H), 2.40-2.15 (m, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 계산치 C₂₀H₂₈N₉O₂ [M+H]⁺, 426; 실험치, 426.

[1590]

[1591]

실시예 24C: 화합물 12-6의 제조.



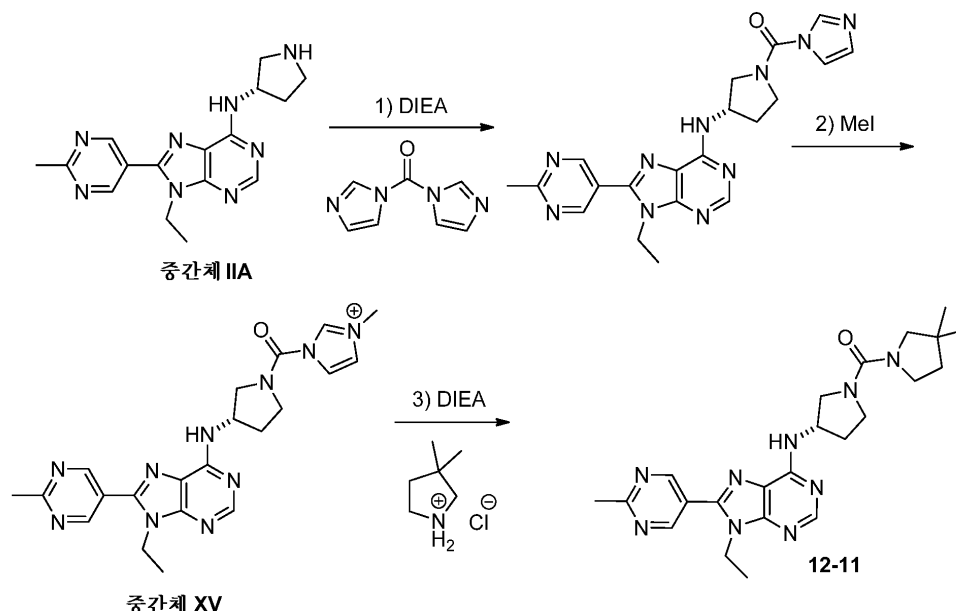
[1592]

[1593]

DCM (5.0 mL) 및 TEA (0.070 mL, 0.50 mmol) 중 시클로프로판아민 (0.018 g, 0.31 mmol)의 용액에 비스(트리클로로메틸) 카르보네이트 (0.90 g, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 혼합된 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 (S)-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민 (중간체 IIA, 그의 중성 형태로) (0.049 g, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 감압 하에 증발시키고, 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 10 mM NH₄HCO₃ 개질제)에 의해 정제하여 (S)-N-시클로프로판-3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르복사미드 (화합물 12-6)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.13 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 4.94 – 4.91 (m, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.60 – 3.40 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.40 – 2.31 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.70 – 0.64 (m, 2H), 0.52 – 0.47 (m, 2H).
MS (ESI) 계산치 C₂₀H₂₆N₉O [M+H]⁺, 408; 실측치, 408

실시예 24D: 화합물 12-11의 제조.



단계 1: (S)-3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(1H-이미다졸-1-일)메타논의 제조.

(S)-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, 2HCl (중간체 IIA) (0.25 g, 0.63 mmol)을 1,1'-카르보닐디이미다졸 (0.23 g, 1.4 mmol) 및 THF (3.0 mL)와 함께 20 mL 마이크로웨이브 바이알에 첨가하였다. 이어서, DIEA (0.36 mL, 2.1 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 12시간 동안 75℃로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고 DCM 중 0 - 10% MeOH로 용리시키면서 50 g 실리카 겔 칼럼 상에 직접 로딩하여 (S)-3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(1H-이미다졸-1-일)메타논을 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 C₂₀H₂₃N₁₀O [M+H]⁺, 419; 실측치, 419.

단계 2: (S)-1-(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르보닐)-3-메틸-1H-이미다졸-3-일 (중간체 XV)의 제조.

둥근 바닥 플라스크에 (S)-3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-일)(1H-이미다졸-1-일)메타논 (0.21 g, 0.50 mmol) 및 아세트니트릴 (2.0 mL)에 이어서 아이오도메탄 (0.13 mL, 2.0 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응물을 감압 하에 농축시켜 (S)-1-(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르보닐)-3-메틸-1H-이미다졸-3-일 (중간체 XV)을 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 C₂₁H₂₅N₁₀O⁺ [M]⁺, 433; 실측치, 433.

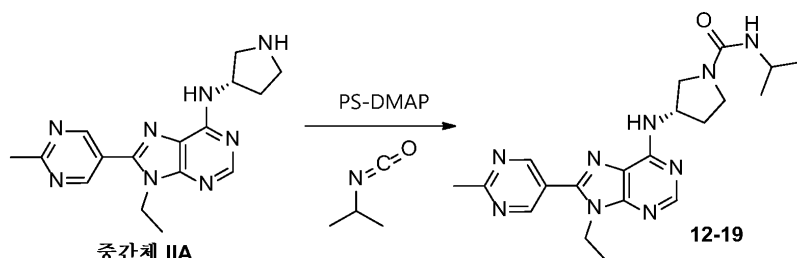
단계 3: 화합물 12-11의 제조.

반응 용기에 (S)-1-(3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1-카르보닐)-3-메틸-1H-이미다졸-3-일 (중간체 XV) (0.030 g, 0.069 mmol) 및 3,3-디메틸피롤리딘, HCl (0.0094 mg, 0.069 mmol), DMA (0.50 mL) 및 DIEA (0.024 mL, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 55℃로 가열하였다. 이어서, 반응물을 DMSO (0.50 mL)로 희석하고, 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세트니트릴:물: 0.1% v/v

TFA 개질제)에 의해 직접 정제하여 N-((3S)-1-[(3,3-디메틸피롤리딘-1-일)카르보닐]피롤리딘-3-일)-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민을 TFA 염으로서 수득하였다.

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 2H), 8.61 – 8.43 (넓은 s, 1H), 8.39 – 8.32 (넓은 s, 1H), 4.71 – 4.57 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 3.53 – 3.41 (m, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.02 (q, J = 9.9, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.57 (t, J = 7.1, 2H), 1.30 (t, J = 7.2, 3H), 1.00 (s, 6H). MS (ESI) 계산치 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_9\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 450; 실측치 450.

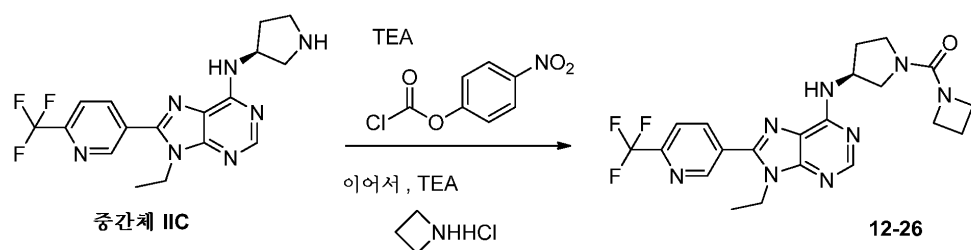
실시예 24E: 화합물 12-19의 제조.



폴리스티렌-결합-DMAP (0.19 g, 0.30 mmol)를 이소프로필 이소시아네이트 (0.0090 g, 0.10 mmol)와 함께 2-드랩 바이알에 첨가하였다. DMF (1.5 ml) 중 (S)-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, 2HCl (중간체 IIA) (0.032 g, 0.08 mmol)의 용액을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 그의 내용물을 주위 온도에서 밤새 반응하도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DMSO (1.5 mL)로 세척하면서 여과하였다. 수집된 여과물을 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 0.1% v/v TFA 개질제)에 의해 정제하여 (R)-3-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)-N-이소프로필피롤리딘-1-카르복사미드 (화합물 12-19)를 TFA 염으로서 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.72 – 4.57 (m, 1H), 4.27 (q, J = 6.8, 2H), 3.76 – 3.18 (m, 5H), 2.95 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.18 – 1.96 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2, 3H), 1.01 (dd, J = 3.8, 6.5, 6H). MS (ESI) 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_9\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 410; 실측치 410.

실시예 24F: 화합물 12-26의 제조.



테트라히드로푸란 (20 mL) 중 (S)-9-에틸-N-(피롤리딘-3-일)-8-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민 (중간체 IIC) (0.20 g, 0.53 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.080 g, 0.80 mmol) 및 4-니트로페닐 카르보노클로리데이트 (0.11 g, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 밀봉된 튜브로 옮기고, 트리에틸아민 (0.43 g, 4.2 mmol) 및 아세트산 히드록로라이드 (246 g, 2.7 mmol)를 첨가하고 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)의 첨가에 의해 침전시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 박층 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올 = 30:1)에 의해 정제하여 화합물 12-26을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO- *d*₆)

δ 9.21 (m, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 8.0 및 1.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (br, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 4H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.52 – 3.49 (m, 1H), 3.32 – 3.27 (m, 2H), 2.17 – 2.08 (m, 4H), 1.41(t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI)

계산치 C₂₁H₂₄F₃N₈O [M+H]⁺, 461; 실측치, 461.

[1613]

[1614]

화합물 12-3 내지 12-5, 및 12-7 내지 12-9를 중간체 IIA 및 상응하는 아민을 사용하여 실시예 24C에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1615]

화합물 12-10 및 12-12 내지 12-15를 중간체 XV 및 상응하는 아민을 사용하여 실시예 24D에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1616]

화합물 12-16 내지 12-18 및 12-20 내지 12-25를 중간체 IIA 및 상응하는 이소시아네이트를 사용하여 실시예 24E에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1617]

화합물 12-27을 중간체 X 및 3-메톡시아제티딘 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 24F에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1618]

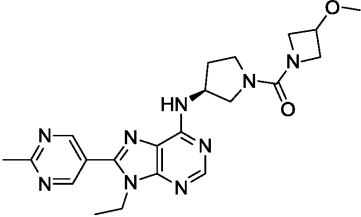
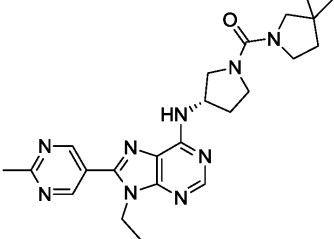
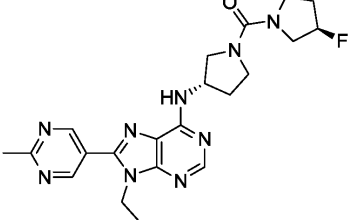
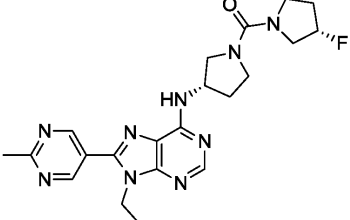
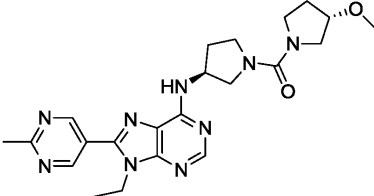
<표 12>

화합물	구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
12-1		(3S)-N-에틸-3-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}피페리딘-1-카르복사미드	계산치 412, 실측치 412
12-2		(3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(2-메톡시에틸)피롤리딘-1-카르복사미드	계산치 426, 실측치 426
12-3		9-에틸-N-{(3S)-1-[(S 및 R)-2-메틸아제티딘-1-일]카르보닐}피롤리딘-3-일}-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 422, 실측치 422
12-4		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-(모르폴린-4-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 438, 실측치 438

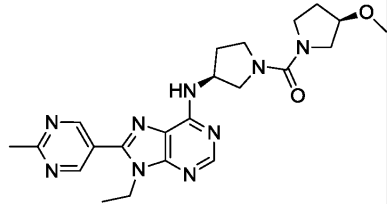
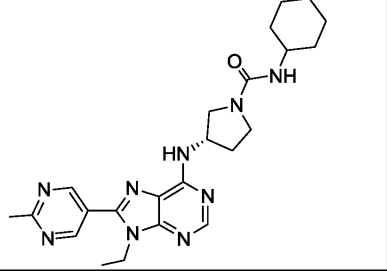
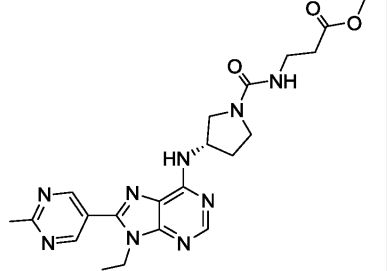
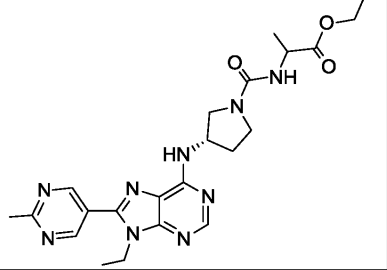
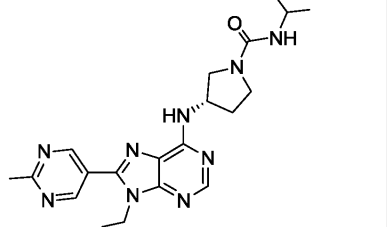
[1619]

12-5		9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-[(3S)-1-(피페리딘-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 436, 실측치 436
12-6		(3S)-N-시클로프로필-3-{{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복스아미드	계산치 408, 실측치 408
12-7		(3S)-N-(시클로프로필메틸)-3-{{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복스아미드	계산치 422, 실측치 422
12-8		(3S)-3-{{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카르복스아미드	계산치 450, 실측치 450
12-9		N-[(3S)-1-(아제티딘-1-일카르보닐)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 408, 실측치 408

[1620]

12-10		9-에틸-N-((3S)-1-((3-(4-메톡시아제티딘-1-일)카르보닐)피롤리딘-3-일)-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 438, 실측치 438
12-11		N-((3S)-1-((3,3-디메틸피롤리딘-1-일)카르보닐)피롤리딘-3-일)-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 450, 실측치 450
12-12		9-에틸-N-((3S)-1-((3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)카르보닐)피롤리딘-3-일)-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 440, 실측치 440
12-13		9-에틸-N-((3S)-1-((3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)카르보닐)피롤리딘-3-일)-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 440, 실측치 440
12-14		9-에틸-N-((3S)-1-((3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)카르보닐)피롤리딘-3-일)-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 452, 실측치 452

[1621]

12-15		9-에틸-N-[(3S)-1-[[[(3R)-3-메톡시프로필]피롤리딘-1-일]카르보닐}피롤리딘-3-일]-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 452, 실측치 452
12-16		(3S)-N-시클로헥실-3-[[[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복사아미드	계산치 450, 실측치 450
12-17		에틸 N-[[[(3S)-3-[[[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}-베타-알라니네이트	계산치 468, 실측치 468
12-18		에틸 N-[[[(3S)-3-[[[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-일]카르보닐}(D 및 L)-알라니네이트	계산치 468, 실측치 468
12-19		(3S)-3-[[[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(1-메틸에틸)피롤리딘-1-카르복사아미드	계산치 410, 실측치 410

[1622]

12-20		(3S)-N-(((S) 및 R)-1,1- 디옥시도테트라히드로티 오펜-3-일)메틸]-3-{[9- 에틸-8-(2-메틸피리미딘-5- 일)-9H-퓨린-6- 일]아미노}피롤리딘-1- 카르복스아미드	계산치 500, 실측치 500
12-21		(3S)-3-{[9-에틸-8-(2- 메틸피리미딘-5-일)-9H- 퓨린-6-일]아미노}-N- (푸란-2-일메틸)피롤리딘- 1-카르복스아미드	계산치 448, 실측치 448
12-22		(3S)-N-시클로부틸-3-{[9- 에틸-8-(2-메틸피리미딘-5- 일)-9H-퓨린-6- 일]아미노}피롤리딘-1- 카르복스아미드	계산치 422, 실측치 422
12-23		(3S)-N-부틸-3-{[9-에틸-8- (2-메틸피리미딘-5-일)- 9H-퓨린-6- 일]아미노}피롤리딘-1- 카르복스아미드	계산치 424, 실측치 424
12-24		메틸 N-([(3S)-3-{[9-에틸- 8-(2-메틸피리미딘-5-일)- 9H-퓨린-6- 일]아미노}피롤리딘-1- 일]카르보닐}-2- 메틸알라니네이트	계산치 468, 실측치 468

[1623]

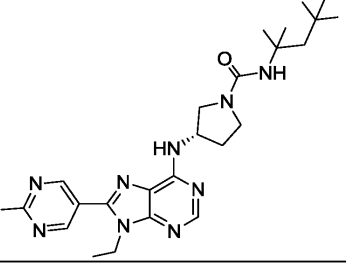
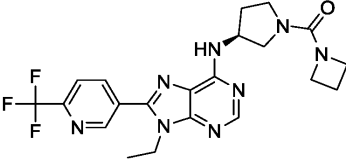
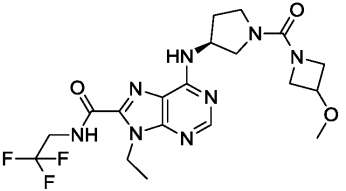
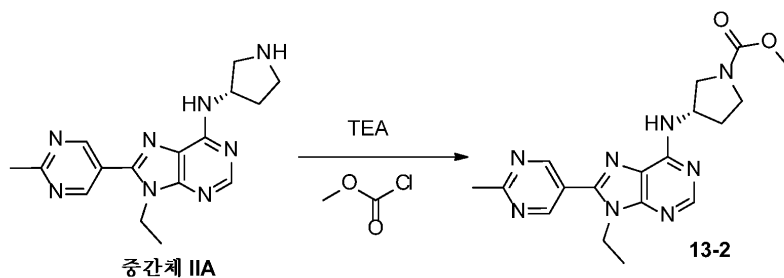
12-25		(3S)-3-{{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)피롤리딘-1-카르복스아미드	계산치 480, 실측치 480
12-26		N-[(3S)-1-(아세트아미노)-1-일카르보닐]피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-9H-퓨린-6-아민	계산치 461, 실측치 461
12-27		9-에틸-6-({(3S)-1-[(3-메톡시아세트아미노)-1-일]카르보닐]피롤리딘-3-일}아미노)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-퓨린-8-카르복스아미드	계산치 471, 실측치 471

표 13의 화합물 실시예

실시예 24G: 화합물 13-2의 제조.



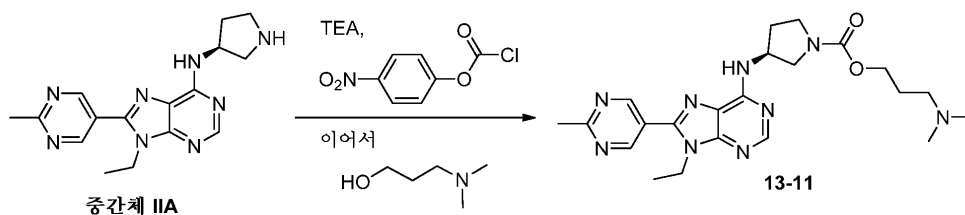
메틸 클로로포르메이트 (0.0090 g, 0.10 mmol)를 반응 용기 내로 직접 칭량하였다. 이어서, DMF (1.0 mL) 중 (S)-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민, 2HCl (중간체 IIA) (0.029 g, .073 mmol)의 용액을 트리에틸아민 (0.025 mL, 0.18 mmol)과 함께 반응 바이알에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 그의 내용물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DMSO (1.0 mL)로 세척하면서 여과하였다. 여과물을 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 0.1% v/v TFA 개질제)에 의해 정제하여 화합물 13-2를 TFA 염으로서 수득하였다.

¹H

NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.08 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.1, 2H), 3.70 – 2.93 (m, 7H), 2.71 (s, 3H), 2.21 – 1.93 (m, J = 40.9, 46.2, 2H), 1.27 (t, J = 7.2, 3H).

MS (EI) 계산치 C₁₈H₂₃N₈O₂ [M+H]⁺, 383; 실측치 383.

[1630] 실시예 24H: 화합물 13-11의 제조.



[1631]

[1632] 테트라히드로푸란 (5.0 mL) 중 3-(디메틸아미노)프로판-1-올 (0.038 g, 0.37 mmol) 및 트리에틸아민 (0.062 g, 0.62 mmol)의 혼합물에 4-니트로페닐 카르보노클로리테이트 (0.075 g, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 1,2-디클로로에탄 (1.0 mL) 중 (S)-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-N-(피롤리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민 (중간체 IIA) (그의 중성 형태로) (0.10 g, 0.31 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이와 같이 하여 수득한 잔류물을 역상 정제용 HPLC (30:70 내지 70:30 아세트니트릴:물: 10 mM NH_4HCO_3 개질제)에 의해 정제하여 화합물 13-11을 수득하였다.

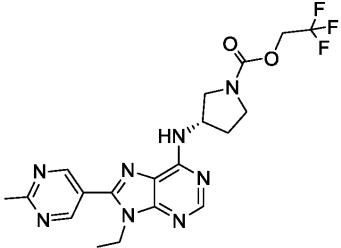
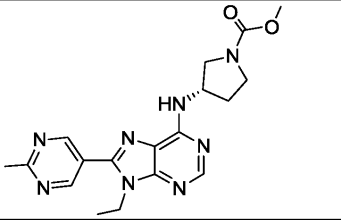
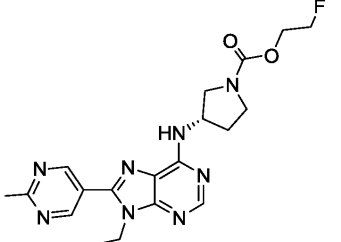
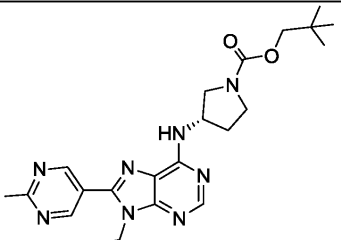
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.13 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 5.00 – 4.60 (m, 1H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.16 – 4.12 (m, 2H), 3.85 – 3.48 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.50 – 2.30 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.17 – 2.14 (m, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 2H), 1.45 (m, 3H). MS (ESI) 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_9\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 454; 실험치, 454.

[1633]

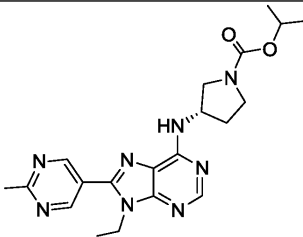
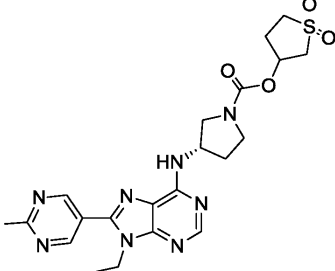
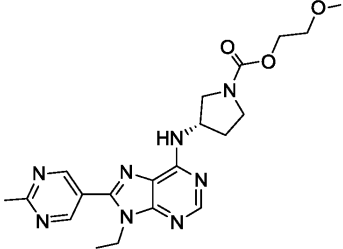
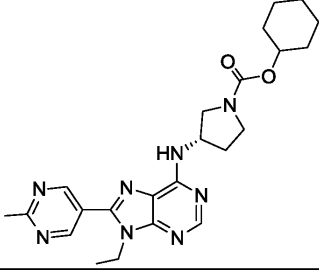
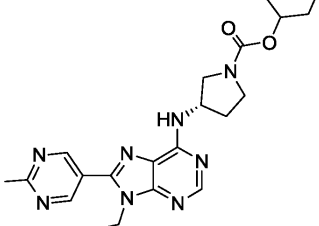
[1634] 화합물 13-1 및 13-3 내지 13-10을 상응하는 클로로포르메이트를 사용하여 실시예 24G에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1635]

<표 13>

화합물	구조	화합물 명칭	정확한 질량 $[M+H]^+$
13-1		2,2,2-트리플루오로에틸 (3S)-3-{{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 451, 실측치 451
13-2		메틸 (3S)-3-{{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 383, 실측치 383
13-3		2-플루오로에틸 (3S)-3-{{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 415, 실측치 415
13-4		2,2-디메틸프로필 (3S)-3-{{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 439, 실측치 439

[1636]

13-5		1-메틸에틸 (3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 411, 실측치 411
13-6		(S 및 R)-1,1-디옥시도테트라하드로티오펜-3-일 (3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 487, 실측치 487
13-7		2-메톡시에틸 (3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 427, 실측치 427
13-8		시클로헥실 (3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 451, 실측치 451
13-9		(S 및 R)-1-메틸프로필 (3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 425, 실측치 425

[1637]

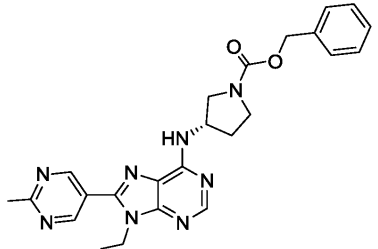
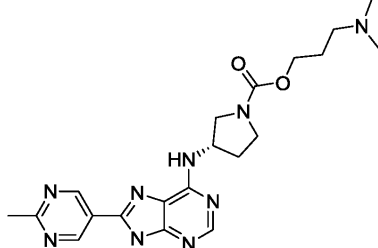
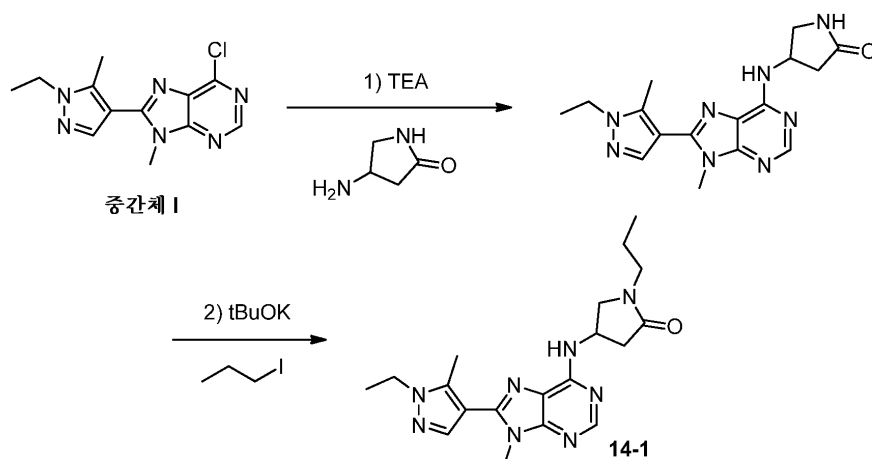
13-10		벤질 (3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 459, 실측치 459
13-11		3-(디메틸아미노)프로필 (3S)-3-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-1-카르복실레이트	계산치 454, 실측치 454

표 14의 화합물 실시예

실시예 25: 화합물 14-1의 제조.



단계 1: 4-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-2-온의 제조.

중간체 I (100 mg, 0.36 mmol), 4-아미노피롤리딘-2-온 히드록로라이드 (60 mg, 0.43 mmol), TEA (1.0 mL) 및 t-BuOH (1.0 mL)의 혼합물을 100°C에서 48시간 동안 가열하고, 그 후에 반응 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 박층 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM:MeOH = 10:1로 용리)에 의해 정제하여 4-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-2-온을 수득하였다.

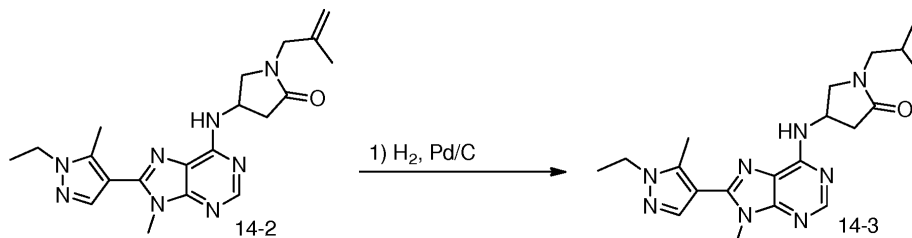
MS (ESI) 계산치 (C₁₆H₂₁N₈O) [M+H]⁺, 341; 실측치, 341.

단계 2: 화합물 14-1의 제조.

4-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}피롤리딘-2-온 (30 mg, 0.088 mmol) 및 THF (2 mL)의 혼합물에 포타슘 tert-부톡사이드 (20 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 그 후에 1-아이오도프로판 (30 mg, 0.18 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 물 (5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이와 같이 하여 수득한 잔류물을 정제용 박층 크로마토그래피 (실리카 겔, 용리 DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 14-1을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.19 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 4.95 – 4.80 (m, 1 H) 4.19 – 4.13 (m, 2H), 3.88 – 3.83 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.40 – 3.35 (m, 1 H), 3.22 – 3.19 (m, 2H), 2.88 – 2.84 (m, 1H), 2.48 – 2.46 (m, 4H), 1.52 – 1.47 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 383; 실측치, 383.

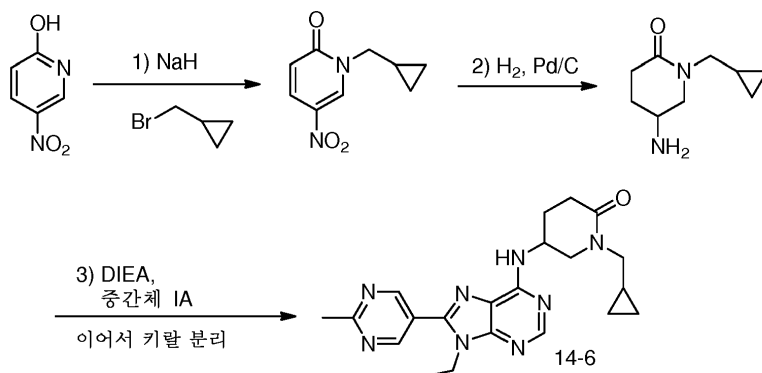
실시예 26: 화합물 14-3의 제조.



화합물 14-2 (5 mg, 0.01 mmol), 10% Pd/C (2 mg), 및 MeOH (5 ml)의 혼합물을 실온에서 수소 분위기 하에 15 시간 동안 교반하고, 그 후에 이를 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 14-3을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.30 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.12 – 4.98 (m, 1H) 4.29 – 4.23 (m, 2H), 3.95 – 3.90 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 3.16 – 3.12 (m, 2H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.65 – 2.45 (m, 4H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.94 – 0.90 (m, 6H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 397; 실측치, 397.

실시예 27: 화합물 14-6의 제조



단계 1: 1-(시클로프로필메틸)-5-니트로피리딘-2(1H)-온의 제조.

0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 5-니트로피리딘-2-올 (2 g, 14 mmol, 베이징 위즈덤 케미칼. 캄파니 리미티드로부터 상업적으로 입수가능함)의 용액에 수소화나트륨 (571 mg, 광유 중 60%, 14.3 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, (브로모메틸)시클로프로판 (1.9 g, 14 mmol, 스완 웨이보 사이언스 앤드 테크놀로지 캄파니 리미티드(Sichuan Weibo Science and Technology Co. Ltd.)로부터 상업적으로 입수가능함)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 80 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 2% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 1-(시클로프로필메틸)-5-니트로피리딘-2(1H)-온을 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 195; 실측치, 195.

[1657] 단계 2: 5-아미노-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온의 제조.

[1658] 메탄올 (50 mL) 중 1-(시클로프로필메틸)-5-니트로피리딘-2(1H)-온 (1.5 g, 7.7 mmol)의 용액에 Pd/C (300 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소의 분위기 하에 주위 온도에서 50시간 동안 교반하고, 그 후에 용액을 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 5-아미노-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온을 수득하였다.

[1659] MS (ESI) 계산치 ($C_9H_{16}N_2O$) $[M+H]^+$, 169; 실측치, 169.

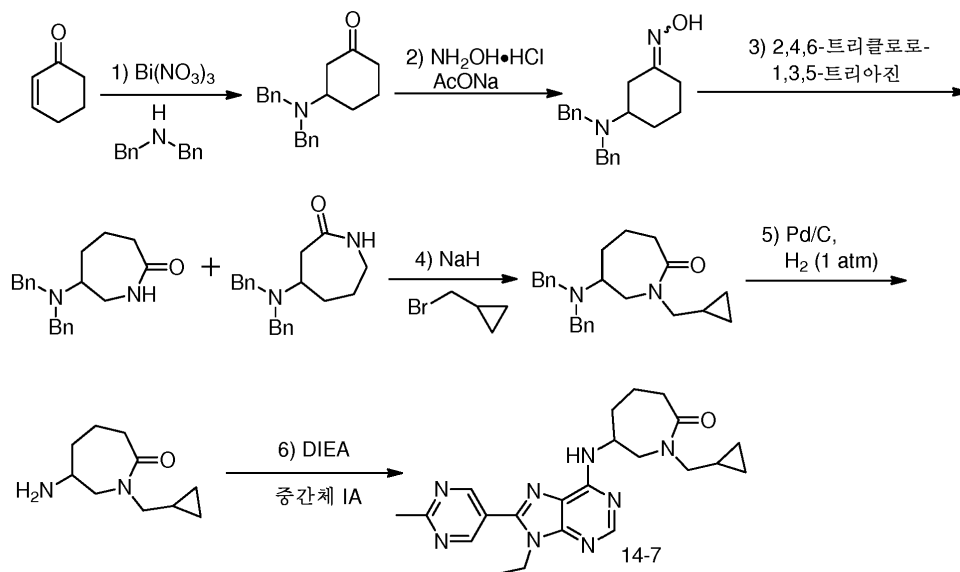
[1660] 단계 3: 화합물 14-6의 제조.

[1661] tert-부탄올 (10 mL) 중 5-아미노-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-2-온 (600 mg, 3.6 mmol) 및 중간체 IA (500 mg, 1.8 mmol)의 혼합물에 DIEA (706 mg, 5.47 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 12시간 동안 교반하고, 그 후에 이를 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (100 mL) 중에 재용해시키고, 디클로로메탄 (3 x 80 mL)으로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 중 3% 메탄올로 용리시키면서 정제하여 생성물 혼합물을 수득하였으며, 이를 하기 조건: 칼럼: 키랄팩 AD-H (SFC1), 4.6 x 150 cm; 이동상: 메탄올 중 0.1% 디에틸아민을 이용하여 정제용 키랄 HPLC로 분리함으로써 화합물 14-6 (체류 시간 2.27분)을 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 3.44 – 3.32 (m, 1H), 3.26 – 3.24 (m, 1H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.43 – 2.38 (m, 2H), 2.10 – 1.90 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.00 – 0.85 (m, 1H), 0.41 – 0.37 (m, 2H), 0.20 – 0.15 (m, 2H). MS (ESI) 계산치 ($C_{21}H_{27}N_8O$) $[M+H]^+$, 407; 실측치, 407.

[1662]

[1663] 실시예 28: 화합물 14-7의 제조.



[1664]

[1665] 단계 1: 3-(디벤질아미노)시클로헥사논의 제조.

[1666] 디벤질아민 (51 g, 0.26 mol) 중 시클로헥스-2-에논 (25 g, 0.26 mol)의 용액에 트리스(니트로옥시)비스무틴 (15 g, 0.04 mol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 (500 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 500 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 3% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 3-(디벤질아미노)시클로헥사논을 수득하였다.

[1667] MS (ESI) 계산치 ($C_{20}H_{24}NO$) $[M+H]^+$, 294; 실측치, 294.

- [1668] 단계 2: 3-(디벤질아미노)시클로헥사논 옥심의 제조.
- [1669] 에탄올 (100 mL) 중 3-(디벤질아미노)시클로헥사논 (7 g, 0.02 mol)의 용액에 히드록실아민 염화수소 (3.0 g, 0.043 mol) 및 아세트산나트륨 (4 g, 0.05 mol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 3% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 3-(디벤질아미노)시클로헥사논 옥심을 수득하였다.
- [1670] MS (ESI) 계산치 ($C_{20}H_{25}N_2O$) $[M+H]^+$, 309; 실험치, 309.
- [1671] 단계 3: 6-(디벤질아미노)아제판-2-온의 제조.
- [1672] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진 (2.08 g, 11.4 mmol)의 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 3-(디벤질아미노)시클로헥사논 옥심 (3.5 g, 11 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 주위 온도에서 12시간 동안 교반한 후, 반응물을 물 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 메탄올 중 2% 디클로로메탄으로 용리시키면서 정제하여 6-(디벤질아미노)아제판-2-온을 이성질체 4-(디벤질아미노)아제판-2-온과 함께 혼합물로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.
- [1673] MS (ESI) 계산치 ($C_{20}H_{25}N_2O$) $[M+H]^+$, 309; 실험치, 309.
- [1674] 단계 4: 1-(시클로프로필메틸)-6-(디벤질아미노)아제판-2-온의 합성.
- [1675] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 6-(디벤질아미노)아제판-2-온 및 4-(디벤질아미노)아제판-2-온 (300 mg, 0.97 mmol)의 혼합물의 용액에 수소화나트륨 (60 mg, 1.5 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, (브로모메틸)시클로프로판 (260 mg, 1.9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 10% - 20% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 1-(시클로프로필메틸)-6-(디벤질아미노)아제판-2-온을 수득하였다.
- [1676] MS (ESI) 계산치 ($C_{24}H_{31}N_2O$) $[M+H]^+$, 363; 실험치, 363.
- [1677] 단계 5: 6-아미노-1-(시클로프로필메틸)아제판-2-온의 합성.
- [1678] 메탄올 (20 mL) 중 1-(시클로프로필메틸)-6-(디벤질아미노)아제판-2-온 (100 mg, 0.28 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐 (10 중량%, 20 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 수소 분위기 (1 atm) 하에 15분 동안 교반하고, 그 후에 이를 여과하고, 메탄올 (20 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 6-아미노-1-(시클로프로필메틸)아제판-2-온을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.
- [1679] MS (ESI) 계산치 ($C_{10}H_{19}N_2O$) $[M+H]^+$, 183; 실험치, 183.
- [1680] 단계 6: 화합물 14-7의 제조.
- [1681] 2-메틸프로판-2-올 (20 mL) 중 중간체 IA (60 mg, 0.22 mmol)의 용액에 6-아미노-1-(시클로프로필메틸)아제판-2-온 (60 mg, 조 물질) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (85 mg, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 3% 메탄올을 사용하여 용리)에 의해 정제하여 (R 및 S)-1-(시클로프로필메틸)-6-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일아미노)아제판-2-온을 라세미 혼합물로서 수득하였다. 혼합물을 정제용 키랄 HPLC (칼럼: 키랄팩 IA 2 x 25 cm, 20 μ m, 이동상: A: Hex, B: IPA; 유량: 20 mL/분; UV 검출: 254/220 nm)로 분리하여 (S 또는 R)-1-(시클로프로필메틸)-6-(9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일아미노)아제판-2-온 (14-7) (체류 시간 8.8분)을 수득하였다.

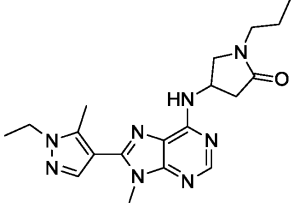
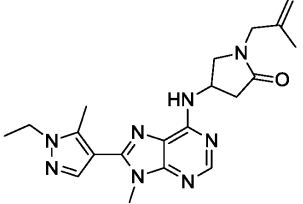
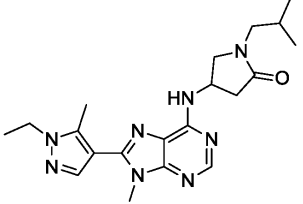
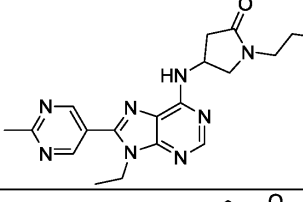
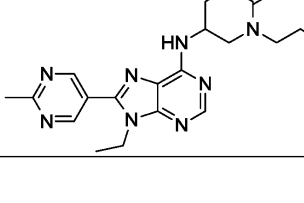
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 3H), 3.72 – 3.64 (m, 1H), 3.51 – 3.27 (m, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.10 – 1.80 (m, 3H), 1.56 – 1.48 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 – 1.03 (m, 1H), 0.50 – 0.35 (m, 2H), 0.30 – 0.10 (m, 2H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 421; 실측치, 421.

화합물 14-2를 상응하는 알릴 아이오다이드를 사용하여 실시예 25와 유사한 방식으로 제조하였다.

화합물 14-4를 중간체 IA를 사용하여 실시예 25와 유사한 방식으로 제조하였다.

화합물 14-5를 중간체 IA로부터 실시예 25와 유사한 방식으로 제조하였고; 거울상이성질체 풍부 14-5를 하기 조건: [칼럼 AD-H 4.6 x 250 mm 5 μm , 2.55 ml/분 유량, 공용매 MeOH:MECN=1:1(0.1%DEA), 공용매 유량 = 0.45 ml/분, 칼럼 온도 = 40°C]을 이용하여 키랄 칼럼 크로마토그래피에 의해 라세미 생성물로부터 수득하여, 14-5 (체류 시간 6.0분)를 수득하였다.

<표 14>

화합물	구조	화합물 명칭	정확한 질량 $[\text{M}+\text{H}]^+$
14-1		4(S 및 R)-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-프로필피롤리딘-2-온	계산치 383, 실측치 383
14-2		4(S 및 R)-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)피롤리딘-2-온	계산치 395, 실측치 395
14-3		4(S 및 R)-{[8-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-9-메틸-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-(2-메틸프로필)피롤리딘-2-온	계산치 397, 실측치 397
14-4		4(S 및 R)-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-프로필피롤리딘-2-온	계산치 381, 실측치 381
14-5		5(S 및 R)-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-프로필피롤리딘-2-온	계산치 395, 실측치 395

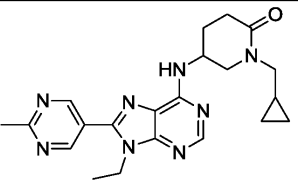
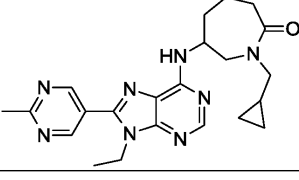
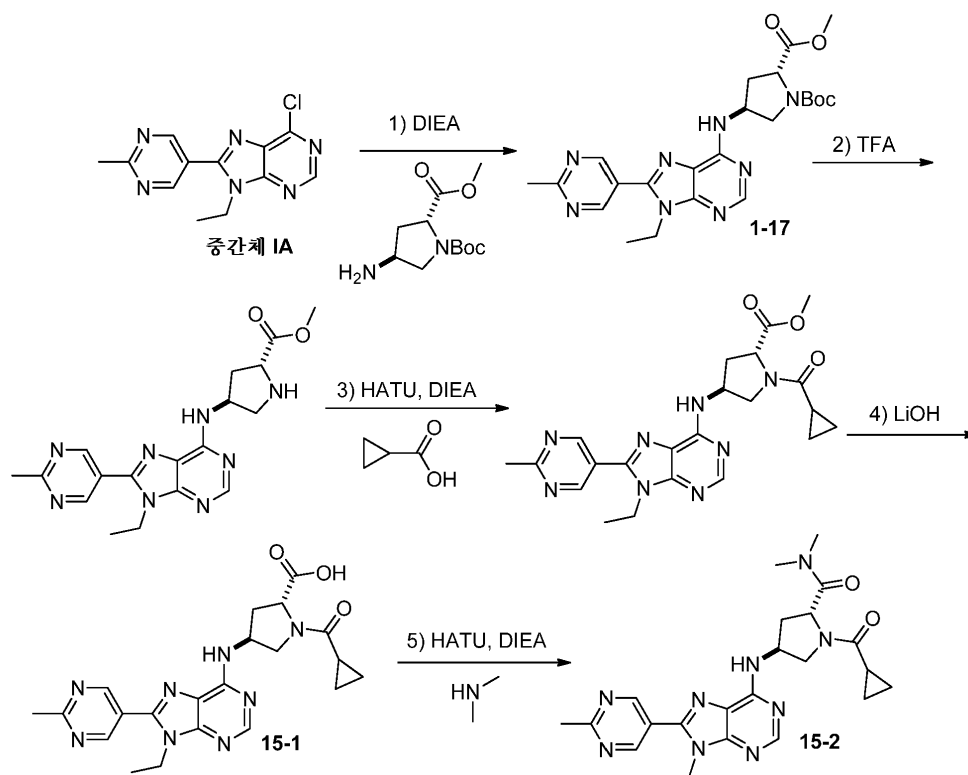
14-6		5(S 또는 R)-1-(시클로프로필메틸)-5-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}피페리딘-2-온	계산치 407, 실측치 407
14-7		(R 또는 S)-1-(시클로프로필메틸)-6-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}아제판-2-온	계산치 421, 실측치 421

표 15의 화합물 실시예:

실시예 29: 화합물 15-1 및 15-2의 제조.



단계 1: (2R,4S)-1-tert-부틸-2-메틸-4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (1-17)의 제조

바이알에 (2R,4S)-1-tert-부틸 2-메틸-4-아미노피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (D-L 키랄 케미칼스 LLC로부터 상업적으로 입수가가능함) (600 mg, 2.456 mmol), 6-클로로-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린 (중간체 IA) (810 mg, 2.95 mmol), DMF (20 mL) 및 DIEA (2.145 mL, 12.28 mmol)를 채웠다. 혼합물을 80°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 질량 유발 역상 HPLC (MECN/물, 0.1% TFA 개질제 함유)에 의해 정제하여 화합물 1-17을 TFA 염으로서 수득하였다.

(400

MHz, DMSO- d_6): 9.08 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.41 – 4.38 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.70 – 3.62 (m, 5H), 2.70 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.33 – 1.25 (m, 14H). MS (ESI)

계산치 ($C_{23}H_{31}N_8O_4$) $[M+H]^+$, 482.4; 실측치, 482.9.

[1695] 단계 2: (2R,4S)-메틸-4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-2-카르복실레이트의 제조

[1696] 바이알에 DCM (5 mL) 중 (2R,4S)-1-tert-부틸 2-메틸 4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (그의 TFA 염으로서) (1-17) (500 mg, 0.84 mmol)를 채웠다. TFA (1.6 mL, 20.7 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 생성물 (2R,4S)-메틸-4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-2-카르복실레이트를 그의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1697] MS (ESI) 계산치 ($C_{18}H_{23}N_8O_2$) $[M+H]^+$, 383; 실측치, 383.

[1698] 단계 3: (2R,4S)-메틸 1-(시클로프로판카르보닐)-4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-2-카르복실레이트의 제조

[1699] 바이알에 (2R,4S)-메틸 4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-2-카르복실레이트, TFA 염 (400 mg, 0.81 mmol), 시클로프로판카르복실산 (0.082 mL, 1.046 mmol), HATU (477 mg, 1.255 mmol), DMF (5 mL) 및 DIEA (1.096 mL, 6.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 역상 정제용 HPLC (MECN/물, 0.1% TFA 개질제 함유)에 의해 정제하여 (2R,4S)-메틸 1-(시클로프로판카르보닐)-4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-2-카르복실레이트를 그의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득하였다.

[1700] MS (ESI) 계산치 ($C_{22}H_{27}N_8O_3$) $[M+H]^+$, 451; 실측치, 451.

[1701] 단계 4: 화합물 15-1의 제조.

[1702] THF (4 mL) 및 메탄올 (0.8 mL) 중 (2R,4S)-메틸-1-(시클로프로판카르보닐)-4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-2-카르복실레이트 (그의 염으로서의 TFA) (160 mg, 0.29 mmol)의 용액에 수성 수산화리튬 (1M 용액 1.21 mL, 1.21 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 수성 HCl의 용액 (2M 0.605 mL, 1.21 mmol)을 첨가하여 반응 혼합물을 중화하였다. 이어서, 톨루엔을 첨가하고, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔과 함께 2회 더 공비혼합하였다. 염화리튬과 혼합된 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 검정 분석을 위해, 소량의 생성물을 역상 정제용 HPLC (MECN/물, 0.1% TFA 개질제 함유)에 의해 정제하여 15-1을 TFA 염으로서 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.10 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 5.00 – 4.80 (m, 1H), 4.60 – 3.40 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.65 – 2.10 (s, 2H), 1.80 – 1.40 (m, 1H), 1.28 (m, 3H), 0.81 – 0.66 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 ($C_{21}H_{25}N_8O_3$) $[M+H]^+$, 437; 실측치, 437.

[1703]

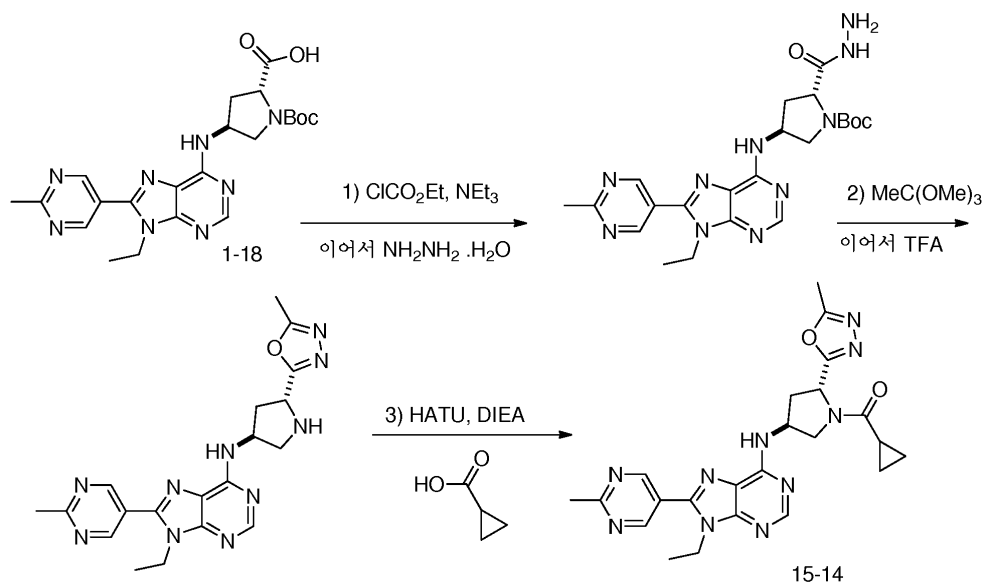
[1704] 단계 5: 화합물 15-2의 제조.

[1705] 바이알에 (2R,4S)-1-(시클로프로판카르보닐)-4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-2-카르복실산 (60 mg, 0.137 mmol), 디메틸아민 (8.75 μ l, 0.165 mmol), DMF (1 mL) 및 HATU (62.7 mg, 0.165 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 역상 정제용 HPLC (MECN/물, 0.1% TFA 개질제 함유)에 의해 정제하여 15-2를 TFA 염으로서 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.97 – 4.92 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.27 (m, 4H), 0.66 – 0.59 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 ($C_{23}H_{30}N_9O_2$) $[M+H]^+$, 464; 실측치, 464.

[1706]

[1707] 실시예 30: 화합물 15-14의 제조.



[1708]

[1709] 단계 1: (2R,4S)-tert-부틸 4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)-2-(히드라진카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조.

[1710] THF (11 mL) 중 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)피롤리딘-2-카르복실산 (500 mg, 1.07 mmol)의 용액에 -10°C 에서 Et_3N (0.171 mL, 1.23 mmol)을 첨가하고, 이어서 에틸 클로로포르메이트 (0.122 mL, 1.28 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10°C 에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 고체를 여과에 의해 제거하고, THF로 세척하였다. 합한 여과물을 0°C 에서 THF (11 mL) 중 히드라진 수화물 (91 mg, 1.81 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반되도록 하고, 그 후에 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 2-MeTHF와 포화 수성 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1711] MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}_3$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483; 실측치 483.

[1712] 단계 2: 9-에틸-N-((3S,5R)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피롤리딘-3-일)-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민, TFA의 제조.

[1713] (2R,4S)-tert-부틸-4-((9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일)아미노)-2-(히드라진카르보닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.249 mmol)를 1,1,1-트리메톡시에탄 (1 mL, 0.25 mmol) 중에 용해시키고, 혼합물을 24시간 동안 환류하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 0.1% v/v TFA 개질제)에 의해 정제하여 Boc-보호된 아민 및 상응하는 탈보호된 아민의 혼합물을 수득하였다. 이 혼합물을 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, TFA (0.192 mL, 2.49 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 그의 TFA 염으로서의 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1714] MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_{10}\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407; 실측치 407.

[1715] 단계 3: 화합물 15-14의 제조.

[1716] 바이알에 9-에틸-N-((3S,5R)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피롤리딘-3-일)-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민, TFA (20 mg, 0.037 mmol), 시클로프로판 카르복실산 (5.9 μL , 0.074 mmol), HATU (28 mg, 0.074 mmol), DMF (1 mL) 및 DIEA (0.043 mL, 0.25 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 역상 정제용 HPLC (0:100에서 95:5 아세토니트릴:물: 0.1% v/v TFA 개질제)에 의해 정제하여 화합물 15-14를 TFA 염으로서 수득하였다.

(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ

9.09 (s, 2H), 8.60 – 8.40 (m, 1H), 8.32 – 8.30 (m, 1H), 5.45 – 5.48 (m, 1H), 5.07 – 5.05 (m, 1H), 4.40 – 4.10 (m, 3H), 3.85 – 3.70 (m, 1H), 2.71(s, 3H), 2.70 – 2.20 (m, 4H), 1.92 – 1.70 (m, 2H), 1.28 – 1.27(m, 3H), 0.77 – 0.69 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 (C₂₃H₂₇N₁₀O₂) [M+H]⁺, 475; 실측치, 475.

화합물 15-3 내지 15-8을 상응하는 아민을 사용하여 실시예 29와 유사한 방식으로 제조하였다.

화합물 15-9 및 15-10을 (2S,4S)-1-tert-부틸 2-메틸-4-아미노피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (D-L 키랄 케미칼스 LLC로부터 상업적으로 입수가능함)를 사용하여 실시예 29와 유사한 방식으로 제조하였다.

화합물 15-11 및 15-12를 화합물 4-12로부터 시작하여 실시예 29, 단계 4 및 5와 유사한 방식으로 제조하였다.

<표 15>

화합물	구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
15-1		(4S)-1- (시클로프로필카르보 닐)-4-{{9-에틸-8-(2- 메틸피리미딘-5-일)- 9H-퓨린-6-일}아미노}- D-프롤린	계산치 437, 실측치 437
15-2		(4S)-1- (시클로프로필카르보 닐)-4-{{9-에틸-8-(2- 메틸피리미딘-5-일)- 9H-퓨린-6-일}아미노}- N,N-디메틸-D- 프롤린아미드	계산치 464, 실측치 464
15-3		(4S)-1- (시클로프로필카르보 닐)-4-{{9-에틸-8-(2- 메틸피리미딘-5-일)- 9H-퓨린-6-일}아미노}- N-메틸-D- 프롤린아미드	계산치 450, 실측치 450
15-4		(4S)-1- (시클로프로필카르보 닐)-4-{{9-에틸-8-(2- 메틸피리미딘-5-일)- 9H-퓨린-6-일}아미노}- N-(1-메틸에틸)-D- 프롤린아미드	계산치 478, 실측치 478

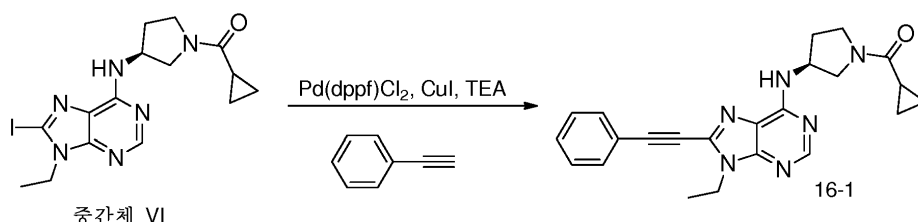
15-5		(4S)-1- (시클로프로필카르보 닐)-4-{[9-에틸-8-(2- 메틸피리미딘-5-일)- 9H-퓨린-6-일]아미노}- D-프롤린아미드	계산치 436, 실측치 436
15-6		(4S)-1- (시클로프로필카르보 닐)-N-[(1S)-1,2- 디메틸프로필]-4-{[9- 에틸-8-(2- 메틸피리미딘-5-일)- 9H-퓨린-6-일]아미노}- D-프롤린아미드	계산치 506, 실측치 506
15-7		(4S)-1- (시클로프로필카르보 닐)-4-{[9-에틸-8-(2- 메틸피리미딘-5-일)- 9H-퓨린-6-일]아미노}- N-(2-히드록시에틸)-D- 프롤린아미드	계산치 480, 실측치 480
15-8		(4S)-1- (시클로프로필카르보 닐)-N-[2- (디메틸아미노)에틸]- 4-{[9-에틸-8-(2- 메틸피리미딘-5-일)- 9H-퓨린-6-일]아미노}- D-프롤린아미드	계산치 507, 실측치 507
15-9		(4S)-1- (시클로프로필카르보 닐)-4-{[9-에틸-8-(2- 메틸피리미딘-5-일)- 9H-퓨린-6-일]아미노}- N-메틸-L- 프롤린아미드	계산치 450, 실측치 450

[1723]

15-10		(4S)-1-(시클로프로필카르보닐)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-L-프롤린아미드	계산치 436, 실측치 436
15-11		(4S)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-1-피리딘-2-일-D-프롤린아미드	계산치 445, 실측치 445
15-12		(4S)-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-(2-히드록시에틸)-1-피리딘-2-일-D-프롤린아미드	계산치 489, 실측치 489
15-13		(4R)-N-시클로프로필-4-{[9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-일]아미노}-N-메틸-D-프롤린아미드	계산치 422, 실측치 422
15-14		N-[(3S,5R)-1-(시클로프로필카르보닐)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피롤리딘-3-일]-9-에틸-8-(2-메틸피리미딘-5-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 475, 실측치 475

표 16의 화합물 실시예

실시예 31: 화합물 16-1의 제조.

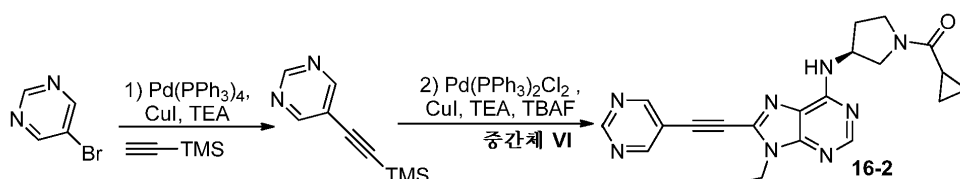


아세트오니트릴 (3 mL) 중 중간체 VI (50 mg, 0.12 mmol), 에티닐벤젠 (24 mg, 0.24 mmol, 쯔보 한왕 트레이드 캄파니 리미티드(Zibo Hanwang Trade Co. Ltd.)로부터 상업적으로 입수가가능함), 아이오딘화구리 (I) (4.5 mg, 0.02 mmol), 트리에틸아민 (23.7 mg, 0.24 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드 (PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂) (8.6 mg, 0.01 mmol)의 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 냉

각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC [칼럼: 엑스브리지 RP18, 5 μ m, 19 x 150 mm; 이동상: 물 (0.05% 중탄산암모늄 + 이산화탄소) 및 아세토니트릴 (10% 아세토니트릴, 10분 내에 40%까지, 2분 동안 100% 유지, 2분 내에 10%까지)]에 의해 정제하여 화합물 16-1을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.25 – 8.20 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 7.5 및 1.5 Hz, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 5.00 – 4.75 (m, 1H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.15 – 3.72 (m, 2H), 3.71 – 3.44 (m, 2H), 2.40 – 1.95 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 1H) 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.83 – 0.72 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 401; 실측치, 401.

실시예 32: 화합물 16-2의 제조.



단계 1: 5-((트리메틸실릴)에틸닐)피리미딘의 제조

트리에틸아민 (50 mL) 중 5-브로모-2-메틸피리미딘 (2.0 g, 12.7 mmol, 상하이 바이드 파마테크 리미티드 (Shanghai Bide Pharmatech Ltd)로부터 상업적으로 입수가가능함)의 용액에 에틸닐트리메틸실란 (2.0g, 20.4 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) (2.2 g, 1.9 mmol) 및 아이오딘화구리 (I) (0.1 mg, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 1% - 2% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 5-((트리메틸실릴)에틸닐)피리미딘을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 0.28 (s, 9H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Si}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 177.0; 실측치, 177.0.

단계 2: 화합물 16-2의 제조.

N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 5-((트리메틸실릴)에틸닐)피리미딘 (124 mg, 0.69 mmol)의 용액에 중간체 VI (100 mg, 0.23 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (16.5 mg, 0.023 mmol), 아이오딘화구리 (I) (13.4mg, 0.07 mmol), 트리에틸아민 (71mg, 0.39 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (61.3 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 물 (2 mL)로 켄칭하였다. 용액을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 정제용 HPLC [칼럼: 선파이어(Sunfire) C18 5 μ m OBD, 19 x 150 mm; 이동상: A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), B: 아세토니트릴; 유량: 20 mL/분; UV 검출: 220/254 nm]에 의해 정제하여 화합물 16-2를 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 9.25 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.36 (m, 1H), 5.10 – 4.80 (m, 1H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.25 – 3.55 (m, 4H), 2.51 – 2.08 (m, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.52 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.00 – 0.82 (m, 4H). MS (ESI) 계산치 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 403; 실측치, 403.

화합물 16-3 및 16-4를 상응하는 아세틸렌을 사용하여 실시예 31과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1739]

<표 16>

화합물	구조	화합물 명칭	정확한 질량 [M+H] ⁺
16-1		N-[(3S)-1-(4-((E)-3-phenylprop-1-yn-1-yl)-9-에틸-2H-퓨린-6-아미노)-3-메틸피롤리딘-2-일]시클로프로필카르보닐피롤리딘-3-일-9-에틸-8-(페닐에티닐)-9H-퓨린-6-아민	계산치 401, 실측치 401
16-2		N-[(3S)-1-(4-((E)-3-(피리미딘-5-일)에티닐)-9H-퓨린-6-아미노)-3-메틸피롤리딘-2-일]시클로프로필카르보닐피롤리딘-3-일-9-에틸-8-(피리미딘-5-일)에티닐-9H-퓨린-6-아민	계산치 403, 실측치 403
16-3		N-[(3S)-1-(4-((E)-3-메톡시프로프-1-인-1-일)-9H-퓨린-6-아미노)-3-메틸피롤리딘-2-일]시클로프로필카르보닐피롤리딘-3-일-9-에틸-8-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)-9H-퓨린-6-아민	계산치 369, 실측치 369
16-4		3-(6-{{[(3S)-1-(4-((E)-3-아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-일)프로프-2-인-1-일]시클로프로필카르보닐}피롤리딘-3-일}아미노)-9-에틸-9H-퓨린-8-일)프로프-2-인-1-일-올	계산치 355, 실측치 355

[1740]

[1741]

[1742]

화합물 억제제의 내인성 효력을 측정하기 위한 HTRF PI3K 생화학적 검정

알파, 베타, 델타 및 감마 PI3K 이소형 효소의 내인성 효력 및 화합물 의존성 억제를 측정하기 위해 PI3-키나제 생화학적 검정을 개발하였다. 본 검정은 업스테이트(Upstate)에 의해 생산된 키트 (밀리포어(Millipore) 카탈로그 # 33-047)로부터 개발되고 추가로 최적화되었으며, HTS 및 SAR 스크리닝을 위해 구성되었다. 간략하게, 이 절차는 신호를 생성하기 위해 효소 반응 기질 포스포타이드(3,4,5)트리포스페이트 (PIP3)의 GRP1 플렉스트린 상동성 (PH) 도메인에 대한 정교한 특이성 및 높은 친화도 결합을 이용하였다. PIP3의 부재 하에, 유로퓸 (Eu)-표지된 항-GST, GST태그부착된 GRP1-PH 도메인, 비오틴-PIP3 및 스트렙타비딘 접합된 APC로 이루어진 HTRF (균질 시간-분해 형광 에너지 전달) 복합체를 형성하였다. PI3-키나제 활성화에 의해 생산된 천연 PIP3은 경쟁적 방식으로 PH 도메인으로부터 비오틴-PIP3을 분열시켜 에너지 전달 (HTRF 복합체)의 손실 및 신호의 감소를 일으켰다. 본 검정의 포맷은 PI3K의 모든 4개의 이소형에 대해 동일하였고; 강건한 검정 윈도우를 달성하기 위해 사용된 효소의 농도에 있어서 차이가 있었다. 알파, 베타 및 델타 검정은 0.5, 1 및 0.3 nM 효소에서 진행하였고, 감마 검정은 5 nM 효소에서 진행하였다. ATP 농도는 알파, 베타 및 델타 검정에서 100 μM, 및 감마 검정에서 50 μM ATP였다. 모든 반응은 5μM PIP2에서 진행하였다.

[1743]

검정 프로토콜

[1744]

화합물을 칼럼 3에서 칼럼 12까지, 및 칼럼 13에서 칼럼 22까지 384-웰 폴리프로필렌 공급원 플레이트에 걸쳐 연속 희석하여 (100% DMSO 중 3배), 각각의 시험 화합물에 대해 10개의 농도 용량 반응물을 획득하였다. 칼럼 1, 2, 23 및 24는 단지 DMSO 또는 공지된 약리학적 대조 억제제를 함유하였다. 적정이 이루어지면, 384 웰 플레이트 상의 화합물 2.5 nL를, 어쿠스틱 분배에 의해 4중으로 1536 검정 플레이트 (그라이너(Greiner))로 재포맷하고 옮겨, 모든 4개의 PI3K 이소형 효소에 걸쳐 검정하였다.

[1745]

PI3-키나제 생화학적 검정을 업스테이트에 의해 제공된 HTRF 키트 (밀리포어)를 이용하여 최적화하였다. 검정 키트는 6개의 시약을 함유하였다: 1) 4X 반응 완충제; 2) 천연 PIP2 (기질); 3) 정지 (EDTA); 4) 검출 믹스 A (스트렙타비딘-APC); 5) 검출 믹스 B (Eu-표지된 항-GST + GST-태그부착된 PH-도메인); 6) 검출 믹스 C. 또한 하기 품목을 입수하거나 구입하였다; PI3키나제 (업스테이트로부터의 알파 14-602, 베타 14-603, 감마 14-558

및 델타 14-604; 밀리포어), 디티오프레이톨 (시그마(Sigma), D-5545), 아데노신-5' 트리포스페이트 (인비트로젠(InVitrogen), Cat#AS001A), 천연 PIP3 (PI(3,4,5)P3, diC8, H⁺, 셀시그널즈, 인크.(CELLSIGNALS, INC.) Cat #907) DMSO (시그마, 472301).

[1746] PI3키나제 반응 완충제를, 원액을 탈이온수로 1:4 희석하여 제조하였다. DTT, PIP2 및 비오틴-PIP3을 사용 당 일에 5 mM, 5 mM 및 25 nM의 최종 농도에서 1536 검정 플레이트에 첨가하였다. 바이오랩터(BioRaptor)를 이용하여 모든 웰에 1X 반응 완충제 중 PI3K 1.25 μ l (그의 최종 농도의 2배로)를 첨가함으로써 효소 첨가 및 화합물 예비-인큐베이션을 개시하였다. 플레이트를 실온에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 바이오랩터를 이용하여 2X 기질 용액 (1X 반응 완충제 중 PIP2 및 ATP) 1.25 μ l를 첨가함으로써 반응을 개시하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 가습 챔버에서 인큐베이션하였다. 바이오랩터를 이용하여 모든 웰에 정지 용액 (사용 2시간 전에 검출 믹스 C, 검출 믹스 A 및 검출 믹스 B를 18:1:1 비로 함께 조합하여 제조함) 0.625 μ l를 첨가함으로써 퀀칭된 반응물을 처리하여 생성물 형성을 검출하였다. 암실에서 1시간 인큐베이션 후, 330nm 여기 및 620nm (Eu) 및 665nm (APC)에서의 이중 방출 검출에 대해 세팅된 엔비전(Envision) 플레이트 판독기 상에서 HTRF 신호를 측정하였다.

[1747] 데이터 분석

[1748] HTRF 신호의 손실은 PIP2의 PIP3으로의 PI3K-의존성 전환에 의한 PH 도메인으로부터의 비오틴닐화-PIP3의 이동으로 인한 것이었다. 이러한 신호의 손실은 증가하는 생성물 및 시간 둘 다에 관하여 비선형이다. 이 비-선형 검출은 IC₅₀ 계산의 정확성에 영향을 미칠 것이며; 따라서, 보다 정확한 IC₅₀ 값을 획득하기 위한 보정 인자가 필요하다. 이러한 보정을 개별 검정 플레이트에서 진행된 PIP3 표준 곡선으로부터 도출하였다. 모든 데이터는 검정 플레이트의 각 웰에서의 수용자 (APC) 대 공여자 (유로퓸) 형광의 비를 사용하여 계산하였다. 각각의 화합물 농도에 대한 퍼센트 억제제를 다음과 같이 계산하였다: %억제 = 100 x (형광 비-CtrlB)/(CtrlA-CtrlB), 여기서 CtrlA= PI3키나제 반응 + 공지된 참조 억제제이고, CtrlB= PI3K + DMSO이다. 이어서, 하기 식에 % 억제 데이터를 대입하여 IC₅₀을 계산하였다: %억제 = min + (Max-min)/1+([억제제]/IC50)ⁿ, 여기서 min은 억제제를 사용한 % 억제이고, max는 DMSO 대조군에서의 신호이고, n은 힐(Hill) 기울기이다.

[1749] 생물학적 데이터

[1750] 하기 표는 본 발명에 대해 개시된 생물학적 데이터를 표로 만든 것이다. 생물학적 데이터는 상기 기재된 방법론을 이용하여 수집하였다. 각각의 화합물에 대한 PI3K델타 IC₅₀ 값이, PI3K알파와 비교한 상대적 선택성, 뿐만 아니라 본 검정에서 투여된 화합물의 물리적 형태와 함께 나열되어 있다.

[1751]

소정의 화합물에 대한 상대적 선택성의 결정은 (PI3K-알파 IC_{50} 값/PI3K-텔타 IC_{50} 값)의 상대비로서 규정된다.

화합물 번호	스크리닝된 형태	PI3K 텔타 IC_{50} (nM)	PI3K 알파와 비교한 선택성
1-1	중성	15	>10
1-2	중성	1.8	>10
1-3	TFA 염	98	>10
1-4	TFA 염	1.7	>10
1-5	TFA 염	<1.0	>10
1-6	TFA 염	<1.0	8
1-7	TFA 염	6.7	>10
1-8	TFA 염	1.7	>10
1-9	TFA 염	<1.0	>10
1-10	중성	15	>10
1-11	중성	250	>10
1-12	중성	19	>10
1-13	중성	<1.0	>10
1-14	TFA 염	1.1	>10
1-15	중성	10	>10
1-16	중성	49	>10
1-17	TFA 염	8.8	>10
1-18	TFA 염	2.0	>10
1-19	TFA 염	69	>10
1-20	TFA 염	12	>10
1-21	중성	9.4	>10
1-22	TFA 염	<1.0	>10
1-23	TFA 염	<1.0	>10
1-24	TFA 염	1.5	>10
2-1	TFA 염	32	>10
2-2	TFA 염	52	
2-3	TFA 염	<1.0	>10
2-4	TFA 염	<1.0	>10
2-5	TFA 염	1.5	>10
2-6	TFA 염	1.6	>10
2-7	TFA 염	1.2	>10
2-8	TFA 염	2.2	>10
2-9	TFA 염	<1.0	>10

[1752]

2-10	TFA 염	<1.0	>10
2-11	TFA 염	3.6	>10
2-12	TFA 염	3.5	>10
2-13	TFA 염	17	>10
2-14	TFA 염	1.2	>10
2-15	TFA 염	<1.0	>10
2-16	TFA 염	53	>10
2-17	TFA 염	2.7	>10
2-18	TFA 염	2.4	>10
2-19	TFA 염	2.1	>10
2-20	TFA 염	1.4	>10
2-21	TFA 염	<1.0	>10
2-22	TFA 염	1.7	>10
2-23	TFA 염	8.0	>10
2-24	TFA 염	6.8	>10
2-25	중성	3.7	>10
2-26	중성	10	>10
2-27	중성	28	>10
2-28	중성	15	>10
2-29	중성	11	>10
2-30	TFA 염	15	>10
2-31	TFA 염	10	>10
2-32	중성	3.1	>10
2-33	중성	3.1	>10
2-34	TFA 염	11	>10
2-35	TFA 염	<1.0	>10
2-36	중성	17	>10
2-37	중성	<1.0	>10
2-38	중성	1.7	>10
2-39	중성	<1.0	>10
2-40	중성	1.6	>10
2-41	중성	4.3	>10
2-42	TFA 염	29	>10
2-43	TFA 염	16	>10
2-44	중성	9.0	>10
2-45	중성	57	>10
2-46	중성	9.2	>10

[1753]

2-47	TFA 염	17	>10
2-48	중성	16	>10
2-49	TFA 염	1.0	>10
2-50	TFA 염	<1.0	>10
2-51	TFA 염	<1.0	>10
2-52	TFA 염	4.9	>10
2-53	TFA 염	4.7	>10
2-54	TFA 염	63	>10
2-55	TFA 염	1.5	>10
2-56	TFA 염	1.0	>10
2-57	TFA 염	7.1	>10
2-58	TFA 염	22	>10
2-59	TFA 염	<1.0	>10
2-60	TFA 염	1.6	>10
2-61	TFA 염	23	>10
2-62	TFA 염	6.0	>10
2-63	TFA 염	<1.0	>10
2-64	TFA 염	6.7	>10
2-65	TFA 염	11	>10
2-66	TFA 염	10	>10
2-67	TFA 염	1.5	>10
2-68	TFA 염	26	>10
2-69	TFA 염	3.8	>10
2-70	TFA 염	7.4	>10
2-71	TFA 염	4.2	>10
2-72	TFA 염	2.8	>10
2-73	TFA 염	4.2	>10
2-74	TFA 염	3.1	>10
2-75	TFA 염	4.7	>10
2-76	TFA 염	3.1	>10
2-77	TFA 염	2.1	>10
2-78	TFA 염	4.6	>10
2-79	TFA 염	17	>10
2-80	TFA 염	61	>10
2-81	TFA 염	13	>10
2-82	TFA 염	21	>10
2-83	TFA 염	19	>10

[1754]

2-84	TFA 염	20	>10
2-85	TFA 염	7.3	>10
2-86	TFA 염	46	>10
2-87	TFA 염	1.7	>10
2-88	TFA 염	<1.0	>10
2-89	TFA 염	3.9	>10
2-90	중성	1.3	>10
2-91	중성	12	>10
2-92	중성	<1.0	>10
2-93	중성	11.2	>10
2-94	중성	<1.0	>10
2-95	중성	4.5	>10
2-96	중성	6.0	>10
2-97	중성	2.9	>10
2-98	중성	2.8	>10
2-99	중성	2.8	>10
2-100	중성	6.3	>10
2-101	중성	<1.0	>10
2-102	중성	<1.0	>10
2-103	중성	1.8	>10
2-104	중성	3.4	>10
2-105	중성	<1.0	>10
2-106	중성	1.2	>10
3-1	중성	11	>10
3-2	중성	<1.0	>10
3-3	중성	4.3	>10
3-4	중성	7.7	>10
3-5	중성	4.5	>10
3-6	중성	1.6	>10
3-7	중성	2.2	>10
3-8	중성	14	>10
3-9	중성	1.3	>10
3-10	중성	1.8	>10
3-11	중성	<1.0	>10
3-12	중성	690	>10
3-13	중성	2.4	>10
3-14	중성	2.1	>10

[1755]

3-15	중성	4.3	>10
3-16	중성	3.4	>10
3-17	중성	<1.0	>10
3-18	중성	2.6	>10
3-19	중성	3.8	>10
3-20	중성	3.5	>10
3-21	중성	3.4	>10
3-22	중성	2.9	>10
3-23	중성	5.4	>10
3-24	중성	<1.0	>10
3-25	중성	<1.0	>10
3-26	중성	34	>10
3-27	중성	39	>10
3-28	중성	6.7	>10
3-29	중성	40	>10
3-30	TFA 염	1.2	>10
3-31	중성	4.0	>10
3-32	중성	1.9	>10
3-33	TFA 염	2.3	>10
3-34	TFA 염	2.0	>10
3-35	중성	<1.0	>10
3-36	중성	1.2	>10
3-37	중성	5.4	>10
3-38	중성	1.8	>10
3-39	중성	3.4	>10
3A-1	TFA 염	1.0	>10
3A-2	TFA 염	<1.0	>10
3A-3	TFA 염	<1.0	>10
3A-4	TFA 염	<1.0	>10
3A-5	TFA 염	<1.0	>10
3A-6	TFA 염	<1.0	>10
3A-7	TFA 염	<1.0	>10
3A-8	TFA 염	<1.0	>10
4-1	중성	<1.0	>10
4-2	중성	6.9	>10
4-3	중성	3.7	>10
4-4	중성	<1.0	>10

[1756]

4-5	중성	9.6	>10
4-6	중성	4.7	>10
4-7	중성	1.4	>10
4-8	중성	2.3	>10
4-9	중성	6.6	>10
4-10	중성	13	>10
4-11	중성	12	>10
4-12	TFA 염	8.2	>10
4-13	TFA 염	14	>10
5-1	TFA 염	13	>10
5-2	중성	35	>10
5-3	TFA 염	32	>10
5-4	TFA 염	5.3	>10
5-5	TFA 염	3.7	>10
5-6	TFA 염	11	>10
5-7	TFA 염	120	>10
5-8	중성	12	>10
6-1	중성	20	>10
6-2	중성	85	>10
6-3	중성	6.7	>10
6-4	중성	140	>10
6-5	중성	800	>10
6-6	중성	62	>10
6-7	중성	19	>10
6-8	중성	72	>10
6-9	중성	3.3	>10
6-10	중성	16	>10
6-11	중성	73	>10
6-12	중성	25	>10
6-13	중성	12	>10
6-14	TFA 염	17	>10
6-15	중성	230	>10
6-16	중성	20	>10
6-17	중성	14	>10
6-18	중성	15	>10
6-19	중성	31	>10
6-20	중성	23	>10

[1757]

6-21	중성	17	>10
7-1	중성	47	>10
7-2	중성	51	>10
7-3	TFA 염	140	>10
7-4	TFA 염	500	>10
7-5	중성	130	>10
7-6	TFA 염	110	>10
7-7	중성	770	>10
7-8	중성	190	>10
7-9	TFA 염	98	>10
7-10	중성	120	>10
7-11	중성	14	>10
7-12	TFA 염	39	>10
7-13	중성	32	>10
7-14	중성	22	>10
7-15	TFA 염	7.6	>10
7-16	TFA 염	120	>10
7-17	중성	74	>10
7-18	중성	11	>10
7-19	중성	380	>10
7-20	중성	710	>10
7-21	중성	2.4	>10
7-22	중성	230	>10
7-23	중성	120	>10
7-24	중성	150	>10
7-25	중성	100	>10
7-26	중성	28	>10
7-27	중성	5.2	>10
7-28	중성	3.2	>10
8-1	중성	510	>10
8-2	중성	<1.0	>10
8-3	중성	11	>10
8-4	TFA 염	100	>10
8-5	중성	23	>10
8-6	중성	8.2	>10
8-7	중성	35	>10
8-8	중성	<1.0	>10

[1758]

9-1	중성	20	>10
9-2	중성	36	>10
9-3	중성	67	>10
9-4	중성	<1.0	>10
9-5	중성	580	>10
10-1	중성	42	>10
10-2	중성	41	>10
10-3	중성	96	>10
11-1	중성	7.4	>10
12-1	중성	30	>10
12-2	중성	8.9	>10
12-3	중성	1.6	>10
12-4	중성	4.5	>10
12-5	중성	1.2	>10
12-6	중성	1.7	>10
12-7	TFA 염	6.4	>10
12-8	중성	9.7	>10
12-9	중성	1.4	>10
12-10	TFA 염	<1.0	>10
12-11	TFA 염	<1.0	>10
12-12	TFA 염	2.9	>10
12-13	TFA 염	1.7	>10
12-14	TFA 염	1.6	>10
12-15	TFA 염	8.2	>10
12-16	TFA 염	16	>10
12-17	TFA 염	13	>10
12-18	TFA 염	13	>10
12-19	TFA 염	13	>10
12-20	TFA 염	9.4	>10
12-21	TFA 염	7.0	>10
12-22	TFA 염	5.3	>10
12-23	TFA 염	3.5	>10
12-24	TFA 염	1.9	>10
12-25	TFA 염	1.4	>10
12-26	중성	<1.0	>10
12-27	중성	5.1	>10
13-1	TFA 염	21	>10

[1759]

13-2	TFA 엽	9.2	>10
13-3	TFA 엽	8.7	>10
13-4	TFA 엽	8.2	>10
13-5	TFA 엽	6.2	>10
13-6	TFA 엽	4.6	>10
13-7	TFA 엽	4.1	>10
13-8	TFA 엽	3.9	>10
13-9	TFA 엽	3.5	>10
13-10	TFA 엽	2.0	>10
13-11	중성	4.3	>10
14-1	중성	11	>10
14-2	중성	10	>10
14-3	중성	5.4	>10
14-4	중성	24	>10
14-5	중성	21	>10
14-6	중성	4.3	>10
14-7	중성	13	>10
15-1	중성	2.5	>10
15-2	TFA 엽	14	>10
15-3	TFA 엽	12	>10
15-4	TFA 엽	15	>10
15-5	TFA 엽	3.0	>10
15-6	TFA 엽	20	>10
15-7	TFA 엽	5.8	>10
15-8	TFA 엽	8.8	>10
15-9	TFA 엽	46	>10
15-10	TFA 엽	60	>10
15-11	TFA 엽	7.7	>10
15-12	TFA 엽	4.6	>10
15-13	TFA 엽	29	>10
15-14	TFA 엽	39	>10
16-1	중성	1.9	>10
16-2	중성	20	>10
16-3	중성	63	>10
16-4	중성	48	>10

[1760]