



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0084119
(43) 공개일자 2022년06월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 405/14 (2013.01)
A61K 31/513 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7016263
- (22) 출원일자(국제) 2020년10월15일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년05월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/055672
- (87) 국제공개번호 WO 2021/076691
국제공개일자 2021년04월22일
- (30) 우선권주장
62/915,779 2019년10월16일 미국(US)
(뒷면에 계속)

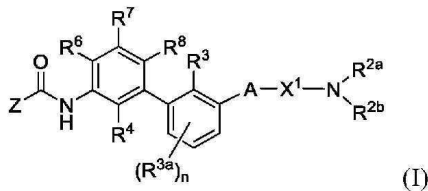
- (71) 출원인
케모센트릭스, 인크.
미국 캘리포니아 산카를로스 인더스트리얼 로드
835 스위트 600 (우: 94070)
- (72) 발명자
판, 평첸
미국 94539 캘리포니아 프리몬트 칼렌다 커먼즈
2157
랑예, 크리스토퍼 더블유.
미국 94530 캘리포니아 헤이워드 미션 블러바드
26617
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 PD-L1 질환의 치료를 위한 헥테로아릴-바이페닐 아미드

(57) 요약

면역조절제로서 유용한 화합물이 제공된다. 화합물은 하기 화학식 (I)(이의 입체이성질체 및 약학적으로 허용되는 염을 포함함)을 갖는다. 이러한 화합물의 제조 및 용도와 관련된 방법, 뿐만 아니라 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 또한 개시된다:



상기 식에서, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{3a}, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, A, Z, X¹ 및 n은 본원에서 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/53 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 487/10 (2013.01)

(72) 발명자

루이, 레베카 엠.

미국 94303 캘리포니아 마운틴 뷰 페티스 애비뉴
715 #4

맥머트리, 대런 제이.

미국 94085 캘리포니아 서니베일 레이크우드 드라이브
886

스캬프, 라이언 제이.

미국 94538 캘리포니아 프리몬트 스티븐슨 불리바드
4088 아파트먼트 907

양, 주

미국 94303 캘리포니아 팔로 알토 클라라 드라이브
966

장, 핑리

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 자메이카 스트리트
1036

정, 이빈

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 아루바 레인
917

(30) 우선권주장

63/042,796 2020년06월23일 미국(US)

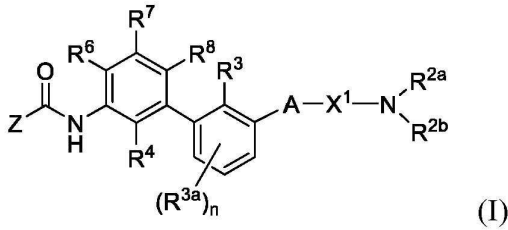
63/057,460 2020년07월28일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그(prodrug) 또는 바이오이소스테레(bioisostere):



상기 식에서,

A는 할로겐, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알콕시, OH, 및 CN으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 구성원으로 치환되거나 비치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴 기이고;

X¹은 C₁₋₂ 알킬 및 CO₂H로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환되거나 비치환되는 C₁₋₃ 알킬렌이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, -Y, -X²-C(O)₂R^a, -X²-OR^a, -X²-NR^aR^b, -X²-C(O)NR^aR^b, -X²-SO₂R^a, -X²-SO₂NR^aR^b, -X²-SO₃R^a 및 -X²-Y로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X²는 C₁₋₆ 알킬렌이고, 임의의 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬렌은 OH, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ 알킬 및 CO₂H로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환되거나 비치환되고, 각각의 Y는 C₃₋₆ 사이클로알킬, C₄₋₈ 헤테로사이클릴 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 옥소, OH, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 하이드록시알콕시, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ 알킬, SO₃H 및 CO₂H로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되거나 비치환되거나;

R^{2a}와 R^{2b}는 결합하여 O, N 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자 고리 정점을 갖는, 4원 내지 9원 고리 또는 스피로사이클릭 고리를 형성하고;

R^{2a}와 R^{2b}가 결합하여 형성된 고리는 옥소, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₁₋₈ 하이드록시알킬, -X³-CO₂R^a, -X³-OR^a, -X³-NR^aR^b, -X³-C(O)NR^aR^b, -X³-SO₂R^a, -X³-SO₂NR^aR^b, -X³-N(R^b)SO₂R^a, 및 -X³-SO₃R^a로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되거나 비치환되고; 여기서 X³는 결합 또는 C₁₋₆ 알킬렌이고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, CH₃, OCH₃, CH₂CH₃ 및 CF₃로 구성되는 군으로부터 선택되고;

아래 첨자 n은 0, 1, 2 또는 3이고;

각각의 R^{3a}는 독립적으로 H, F, Cl, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 할로알콕시, C₂₋₃ 알케닐 및 CN으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, CH₃, OCH₃, CH₂CH₃ 및 CF₃로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Z는 i) 1 또는 2개의 옥소 기로 선택적으로 치환되고 4개 이하의 R^a 및/또는 R^b로 선택적으로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 스피로사이클릭 비-방향족 헤테로사이클릭 고리; 및

ii) 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환된, 모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리로 구성되는 군으로부터 선택되며;

각각의 R^a는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, C₁₋₆ 알킬렌-CO₂H, 및 C₁₋₆ 알킬렌-SO₃H로 구성되는 군으로부터 선택되고;

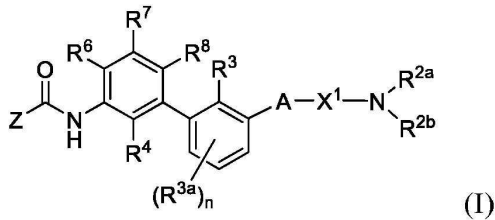
각각의 R^b는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, C₁₋₆ 알킬렌-CO₂H, C₁₋₆ 알킬렌-SO₃H로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 OH, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ 알킬 및 CO₂H로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환되거나 비치환되고;

R^a 및 R^b은 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 선택적으로 결합하여 할로젠, OH, OH, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ 알킬 또는 CO₂H로 치환되거나 비치환되는, 4원 내지 8원 고리 또는 스피로사이클릭 고리를 형성하고;

각각의 R^c는 독립적으로 H, 할로젠, CN, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -Y¹, -X⁴-CO₂R^a, -O-X⁴-CO₂R^a, -X⁴-OR^a, -X⁴-NR^aR^b, -X⁴-C(O)NR^aR^b, -O-X⁴-C(O)NR^aR^b, -X⁴-SO₂R^a, -X⁴-SO₂NR^aR^b, -X⁴-SO₃R^a, 및 -N(R^a)-X⁴-CO₂R^a로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X⁴는 결합 또는 C₁₋₆ 알킬렌이고, 각각의 Y¹은 C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₄₋₈ 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고; 선택적으로, 인접하는 고리 정점 상의 2개의 R^c는 결합하여 융합된 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

청구항 2

하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 바이오이소스테레:



상기 식에서,

A는 할로젠, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알콕시, 및 CN으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 구성원으로 치환되거나 비치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴 기이고;

X¹은 C₁₋₂ 알킬 및 CO₂H로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환되거나 비치환되는 C₁₋₃ 알킬렌이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, -Y, -X²-C(O)₂R^a, -X²-OR^a, -X²-NR^aR^b, -X²-C(O)NR^aR^b, -X²-SO₂R^a, -X²-SO₂NR^aR^b, -X²-SO₃R^a 및 -X²-Y로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X²는 C₁₋₆ 알킬렌이고, 임의의 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬렌은 OH, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ 알킬 및 CO₂H로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환되거나 비치환되고, 각각의 Y는 C₃₋₆ 사이클로알킬, C₄₋₈ 헤테로사이클릴 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 옥소, OH, C₁₋₄

알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 하이드록시알콕시, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ 알킬, SO₃H 및 CO₂H로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되거나 비치환되거나;

R^{2a}와 R^{2b}는 결합하여 O, N 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자 고리 정점을 갖는, 4원 내지 9원 고리 또는 스피로사이클릭 고리를 형성하고;

R^{2a}와 R^{2b}가 결합하여 형성된 고리는 옥소, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₁₋₈ 하이드록시알킬, -X³-CO₂R^a, -X³-OR^a, -X³-NR^aR^b, -X³-C(O)NR^aR^b, -X³-SO₂R^a, -X³-SO₂NR^aR^b, -X³-N(R^b)SO₂NR^a, 및 -X³-SO₃R^a로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되거나 비치환되고; 여기서 X³는 결합 또는 C₁₋₆ 알킬렌이고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 F, Cl, CN, CH₃, OCH₃, CH₂CH₃ 및 CF₃로 구성되는 군으로부터 선택되고;

아래 첨자 n은 0, 1, 2 또는 3이고;

각각의 R^{3a}는 독립적으로 H, F, Cl, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 할로알콕시, C₂₋₃ 알케닐 및 CN으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, CH₃, OCH₃, CH₂CH₃ 및 CF₃로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Z는 i) 1 또는 2개의 옥소 기로 선택적으로 치환되고 4개 이하의 R^a 및/또는 R^b로 선택적으로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 스피로사이클릭 비-방향족 헤테로사이클릭 고리; 및

ii) 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환된, 모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리로 구성되는 군으로부터 선택되며;

각각의 R^a는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, C₁₋₆ 알킬렌-CO₂H, 및 C₁₋₆ 알킬렌-SO₃H로 구성되는 군으로부터 선택되고;

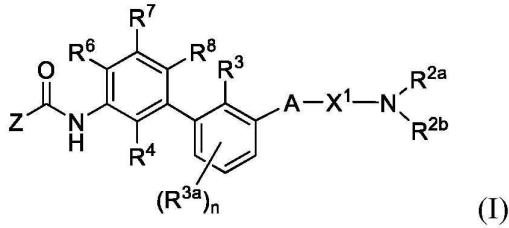
각각의 R^b는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, C₁₋₆ 알킬렌-CO₂H, 및 C₁₋₆ 알킬렌-SO₃H로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 OH, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ 알킬 및 CO₂H로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환되거나 비치환되고;

R^a 및 R^b은 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 선택적으로 결합하여 할로젠, OH, OH, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ 알킬 또는 CO₂H로 치환되거나 비치환되는, 4원 내지 8원 고리 또는 스피로사이클릭 고리를 형성하고;

각각의 R^c는 독립적으로 H, 할로젠, CN, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -Y¹, -X⁴-CO₂R^a, -O-X⁴-CO₂R^a, -X⁴-OR^a, -X⁴-NR^aR^b, -X⁴-C(O)NR^aR^b, -O-X⁴-C(O)NR^aR^b, -X⁴-SO₂R^a, -X⁴-SO₂NR^aR^b, -X⁴-SO₃R^a, 및 -N(R^a)-X⁴-CO₂R^a로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X⁴는 결합 또는 C₁₋₆ 알킬렌이고, 각각의 Y¹은 C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₄₋₈ 헤테로사이클릭으로 구성되는 군으로부터 선택되고; 선택적으로, 인접하는 고리 정점 상의 2개의 R^c는 결합하여 융합된 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

청구항 3

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 바이오이소스테레:



상기 식에서,

A는 할로젠, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알콕시 및 CN으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 구성원으로 치환되거나 비치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴 기이며;

X¹은 C₁₋₂ 알킬 및 CO₂H로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환되거나 비치환되는, C₁₋₃ 알킬렌이며;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 H, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, -Y, -X²-CO₂R^a, -X²-OR^a, -X²-NR^aR^b, -X²-C(O)NR^aR^b, -X²-SO₂R^a, -X²-SO₂NR^aR^b, -X²-SO₃R^a 및 -X²-Y로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 각 X²는 C₁₋₆ 알킬렌이며, 임의의 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬렌은 비치환되거나, OH, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂-C₁₋₈ 알킬 및 CO₂H로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환되며, 각 Y는 C₃₋₆ 사이클로알킬, C₄₋₈ 헤테로사이클릭 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 비치환되거나, 옥소, OH, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 하이드록시알콕시, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ 알킬, SO₃H 및 CO₂H로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되거나;

R^{2a} 및 R^{2b}는 결합되어 O, N 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 헤테로원자 고리 정점을 갖는, 4원 내지 9원 고리 또는 스피로사이클릭 고리를 형성하며;

R^{2a} 및 R^{2b}를 결합함으로써 형성된 고리는 비치환되거나, 옥소, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₁₋₈ 하이드록시알킬, -X³-CO₂R^a, -X³-OR^a, -X³-NR^aR^b, -X³-C(O)NR^aR^b, -X³-SO₂R^a, -X³-SO₂NR^aR^b, 및 -X³-SO₃R^a로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되며; 여기서, X³은 결합 또는 C₁₋₆ 알킬렌이며;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 F, Cl, CN, CH₃, OCH₃, CH₂CH₃ 및 CF₃으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

아래 첨자 n은 0, 1, 2 또는 3이며;

각 R^{3a}는 H, F, Cl, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 할로알콕시, C₂₋₃ 알케닐 및 CN으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, CH₃, OCH₃, CH₂CH₃ 및 CF₃으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

Z는 i) 1 또는 2개의 옥소 기로 선택적으로 치환되고 4개 이하의 R^a 및/또는 R^b로 선택적으로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 스피로사이클릭 비-방향족 헤테로사이클릭 고리; 및

ii) 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환된, 모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리로 구성되는 군으로부터

선택되며;

각 R^a 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알킬렌- CO_2H , 및 C_{1-6} 알킬렌- SO_3H 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

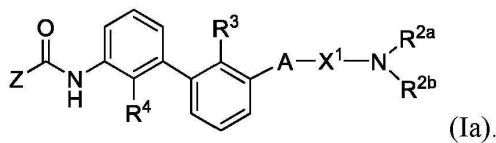
각 R^b 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알킬렌- CO_2H , 및 C_{1-6} 알킬렌- SO_3H 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 비치환되거나, OH, SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , CO_2C_{1-8} 알킬 및 CO_2H 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환되며;

R^a 및 R^b 는, 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 선택적으로 결합되어, 비치환되거나, 할로젠, OH, SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , CO_2C_{1-8} 알킬 또는 CO_2H 로 치환된, 4원 내지 8원 고리 또는 스피로사이클릭 고리를 형성하며;

각 R^c 는 H, 할로젠, CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-Y^1$, $-X^4-CO_2R^a$, $-O-X^4-CO_2R^a$, $-X^4-OR^a$, $-X^4-NR^aR^b$, $-X^4-C(O)NR^aR^b$, $-O-X^4-C(O)NR^aR^b$, $-X^4-SO_2R^a$, $-X^4-SO_2NR^aR^b$, $-X^4-SO_3R^a$, 및 $-N(R^a)-X^4-CO_2R^a$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, 각 X^4 는 결합 또는 C_{1-6} 알킬렌이며, 각 Y^1 은 C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{4-8} 헤테로사이클릭 고리로 구성되는 군으로부터 선택되며; 선택적으로, 인접한 고리 정점 상의 2개의 R^c 는 결합되어 융합된 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서, 하기 화학식 (Ia)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 5

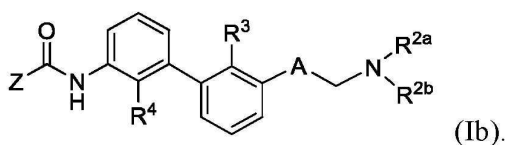
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, A가 할로젠, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, OH, 및 CN으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 구성원으로 치환되거나 비치환되는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, A가 할로젠, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, OH, 및 CN으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 구성원으로 치환되거나 비치환되는 6원 헤테로아릴 기인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (Ib)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 8

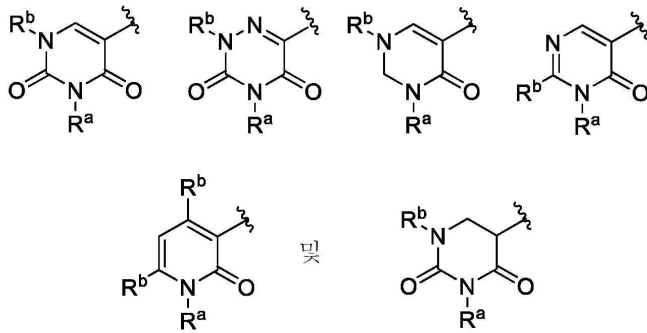
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, A가 CF₃, OH, Et, CN, OCH₃ 및 F로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환되거나 비치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, A가 피리딘, 피리미딘, 피라진 및 1,2,4-트리아진으로 구성되는 군으로부터 선택된 6원 헤테로아릴 기이고, 이들 각각은 CF₃, OH, Et, CN, OCH₃ 및 F로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환되거나 비치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 하기 화학식으로 구성되는 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 비-방향족 헤테로사이클릭 고리인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 11

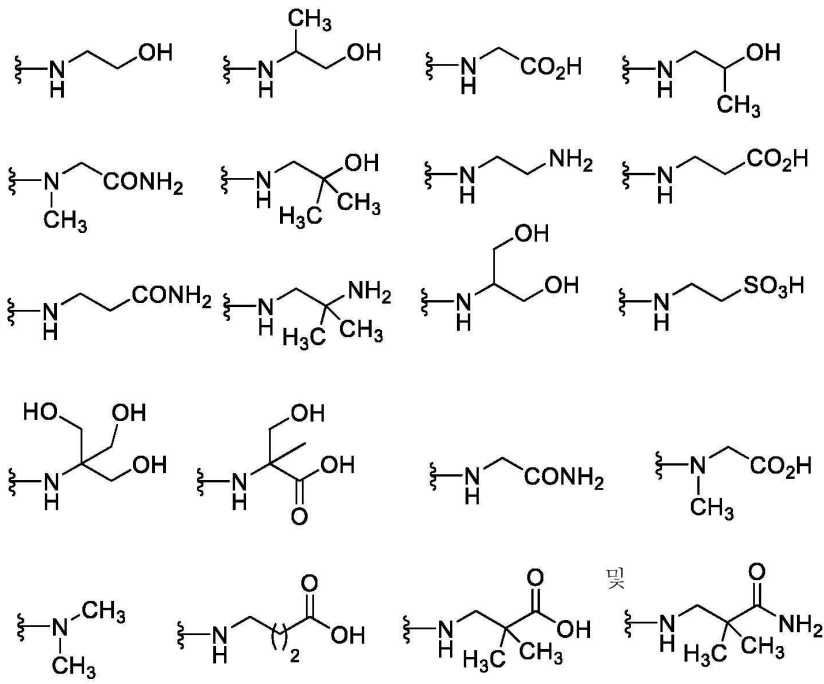
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환된, 모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리이며; 상기 헤테로사이클릭 고리가 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 및 피라졸릴로 구성되는 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로피라닐, 및 테트라하이드로푸라닐로 구성되는 군으로부터 선택된 비-방향족 헤테로사이클릭 고리이며, 이들 각각은 4개 이하의 R^a 및/또는 R^b로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

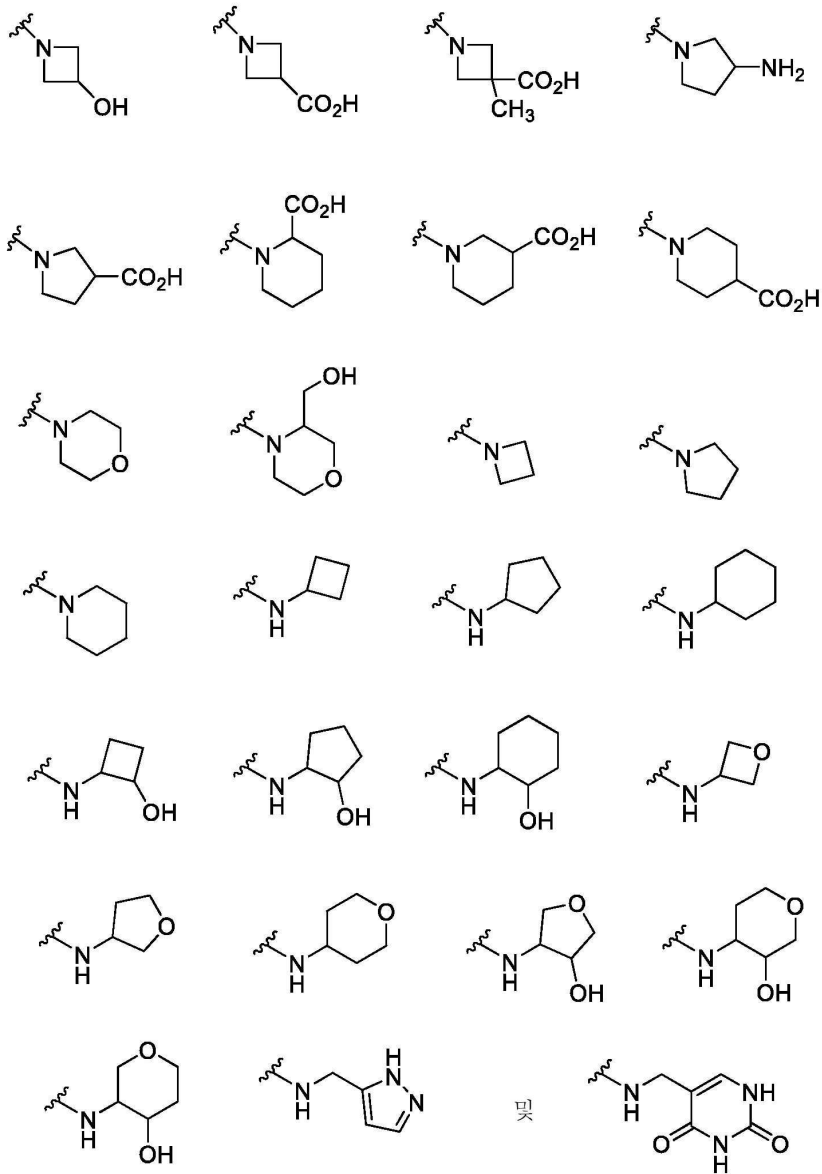
청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, -N(R^{2a})(R^{2b})가 하기 화학식으로 구성되는 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



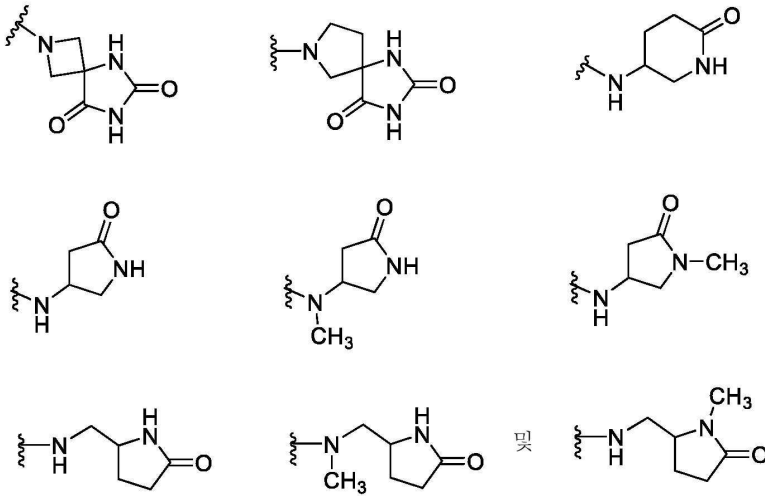
청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, $-N(R^{2a})(R^{2b})$ 가 하기 화학식으로 구성되는 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, $-N(R^{2a})(R^{2b})$ 가 하기 화학식으로 구성되는 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 광학적으로 순수하거나 풍부한 이성질체인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₄₋₈ 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 옥소, OH, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 하이드록시알콕시, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈알킬, SO₃H 및 CO₂H로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되거나 비치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제1항에 있어서, Z가 1 또는 2개의 옥소 기로 선택적으로 치환되고 R^a 및/또는 R^b로 선택적으로 치환된, 5원 또는 6원 비-방향족 헤테로사이클릭 고리인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제1항에 있어서, Z가 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환된, 모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항에 있어서, Z가 1 또는 2개의 옥소 기로 선택적으로 치환되고 R^a 및/또는 R^b로 선택적으로 치환된, 5원 또는 6원 모노사이클릭 비-방향족 헤테로사이클릭 고리이며; R⁶, R⁷ 및 R⁸ 각각은 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제1항에 있어서, Z가 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환된, 모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리이며; R⁶, R⁷ 및 R⁸ 각각은 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제1항에 있어서, Z가 1 또는 2개의 옥소 기로 선택적으로 치환되고 R^a 및/또는 R^b로 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴리닐, 테트라하이드로피라닐, 및 테트라하이드로푸라닐로 구성되는 군으로부터 선택된 5원 또는 6

원 비-방향족 헤테로사이클릭 고리인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제1항에 있어서, Z가 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 및 피라졸릴로 구성되는 군으로부터 선택된 모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리이며, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 화합물이 표 1로부터 선택되는 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제가 항미생물제, 항바이러스제, 세포독성제, 유전자 발현 조절제, 화학요법제, 항암제, 항혈관신생제, 면역치료제, 항호르몬제, 항섬유증제, 방사선요법, 방사선치료제, 항신생물제, 및 항증식제로 구성되는 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 28

대상체에서 PD-1 신호전달 경로에 의해 매개되는 면역 반응을 조절하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제25항 내지 제27항 중 어느 한 항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 29

면역 반응의 향상, 자극, 조절 및/증가를 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 향상, 자극, 조절 및/또는 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제25항 내지 제27항 중 어느 한 항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 30

암 세포의 성장, 증식 또는 전이 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 세포의 성장, 증식 또는 전이를 억제하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제25항 내지 제27항 중 어느 한 항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 31

PD-1 신호전달 경로에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제25항 내지 제27항 중 어느 한 항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 32

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 감염성 질환, 세균성 감염성 질환, 바이러스성 감염성 질환, 진균성 감염성 질환, 고형 종양, 혈액 악성종양, 면역 장애, 염증성 질환 및 암으로 구성되는 군으로부터 선택된 질환 또는 장애를 앓고 있는 방법.

청구항 33

제31항에 있어서, 질환 또는 장애가 흑색종, 교모세포종, 식도 종양, 비인두 암종, 포도막 흑색종, 림프종, 림

프구성 림프종, 원발성 CNS 림프종, T-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 원발성 증격동 거대 B세포 림프종(primary mediastinal large B-cell lymphoma), 전립선암, 거세 저항성 전립선암(castration-resistant prostate cancer), 만성 골수성 백혈병(chronic myelocytic leukemia), 카포시육종, 섬유육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 혈관육종, 림프관육종, 윤활막종, 수막종, 평활근육종, 횡문근육종, 연부조직육종, 육종, 패혈증, 담도종양, 기저세포암, 흉선 신생물, 갑상선암, 부갑상선암, 자궁암, 부신암, 간 감염, 메르켈 세포암, 신경종양, 여포 중심 림프종, 결장암, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병을 포함한 만성 또는 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 난소 종양, 골수이형성 증후군, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 신장 세포 암종, 소세포 폐암, 폐암, 중피종, 유방암, 편평 비소세포 폐암(SCLC), 비편평 NSCLC, 결장직장암, 난소암, 위암, 간세포 암종, 췌장암, 췌장관 선암종, 두경부의 편평세포암종, 두경부암, 위장관암, 위암, HIV, A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염, 헤르페스 바이러스, 유두종 바이러스, 인플루엔자, 골암, 피부암, 직장암, 항문 부위 암, 고환암, 나팔관 암종, 자궁 내막암종, 자궁경부암, 질암, 외음부 암종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 요도암, 음경암, 방광암, 신장암, 요관암, 신우암, 중추신경계 신생물(CNS), 종양 혈관신생, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 유포피암, 석면증(abestosis), 암종, 선암종, 유두암종, 낭선암종, 기관지암종, 신세포암종, 이행세포암종, 용모막암종, 정액종, 배아암종, 율름종양, 다형성 선종, 간세포 유두종, 신세뇨관 선종, 낭선종, 유두종, 선종, 평활근종, 횡문근종, 혈관종, 림프관종, 골종, 연골종, 지방종 및 섬유종으로 구성되는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 34

제28항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 하나 이상의 추가 치료제가 대상체에 추가로 투여되는 방법.

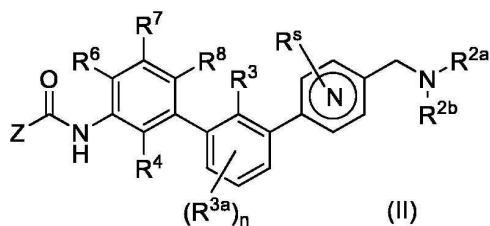
청구항 35

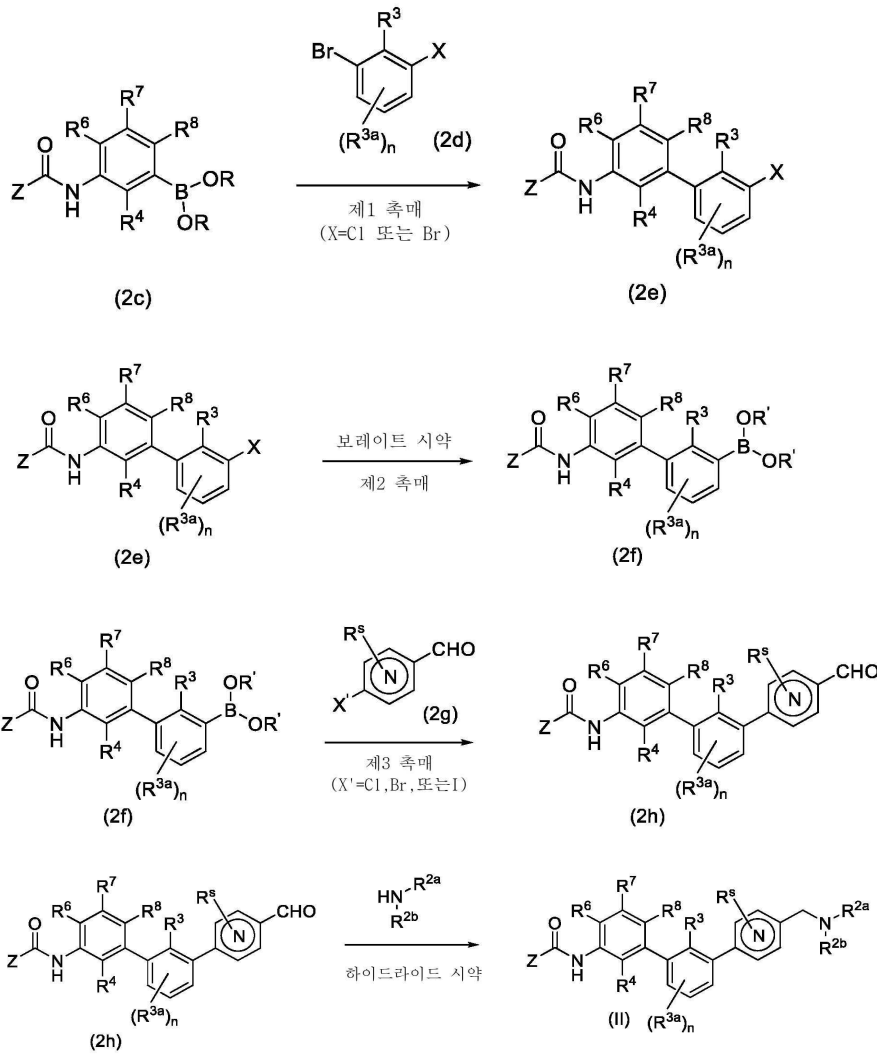
제34항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제가 항균제, 항바이러스제, 세포독성제, 유전자 발현 조절제, 화학요법제, 항암제, 항혈관신생제, 면역치료제, 항호르몬제, 항섬유화제, 방사선요법, 방사선요법제, 항신생물제, 및 항증식제로 구성되는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 36

하기 화학식 (II)의 화합물을 제조하는 방법으로서,

- (a) 스즈키-타입 조건 하에서 하기 화학식 (2c)를 갖는 화합물을 하기 화학식 (2d)를 갖는 화합물 및 제1 촉매와 접촉시켜 하기 화학식 (2e)를 갖는 화합물을 생성하는 단계;
- (b) 화학식 (2e)를 갖는 화합물을 보레이트 시약 및 제2 촉매로 하기 화학식 (2f)를 갖는 화합물로 전환시키는 단계;
- (c) 스즈키-타입 조건 하에서, 화학식 (2f)를 갖는 화합물을 하기 화학식 (2g)를 갖는 화합물 및 제3 촉매와 접촉시켜 하기 화학식 (2h)를 갖는 화합물을 생성하는 단계;
- (d) 화학식 (2h)를 갖는 화합물을 $\text{HN}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})$ 및 하이드라이드 시약으로 환원성으로 아민화하여 하기 화학식 (II)를 갖는 화합물을 제공하는 단계를 포함하는 방법;





상기 화학식 (2c), (2d), (2e), (2f), (2h), 및 (II)에서, Z, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{3a} 각각, 아래 첨자 n, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸은 제1항에서 제공된 의미를 가지며;

R 및 R'는 각각 H 및 C₁-C₆ 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

X는 Br 및 Cl로 구성되는 군으로부터 선택된 구성원이며;

X'는 I, Br 및 Cl로 구성되는 군으로부터 선택된 구성원이며;

R⁵를 지닌 고리는 피리딘, 피리미딘 및 피라진으로 구성되는 군으로부터 선택된 6원 질소 헤테로아릴 고리이며, R⁵는 할로젠, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알콕시, OH, 및 CN으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환체이다.

청구항 37

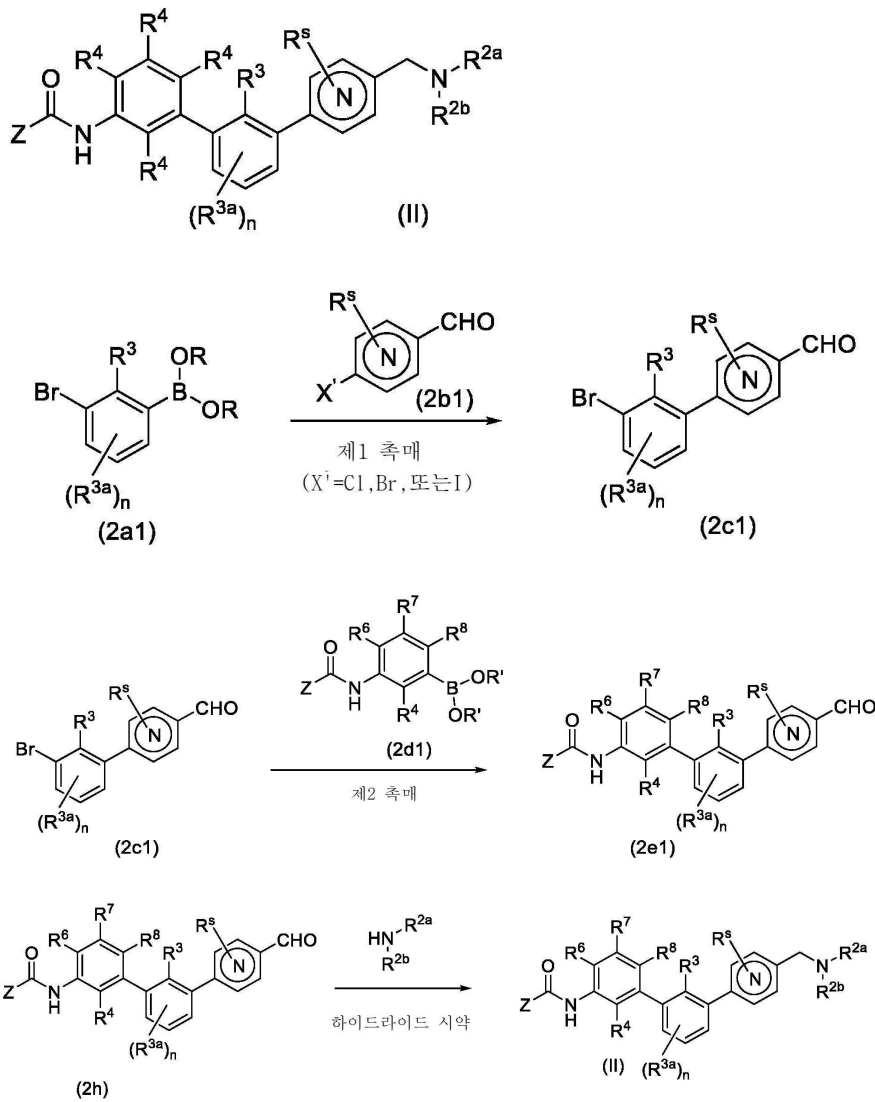
하기 화학식 (II)의 화합물을 제조하는 방법으로서,

(a) 스즈키-타입 조건 하에서 하기 화학식 (2a1)을 갖는 화합물을 하기 화학식 (2b1)을 갖는 화합물 및 제1 촉매와 접촉시켜 하기 화학식 (2c1)을 갖는 화합물을 생성하는 단계;

(b) 스즈키-타입 조건 하에서 화학식 (2c1)을 갖는 화합물을 하기 화학식 (2d1)을 갖는 화합물 및 제2 촉매와 접촉시켜 하기 화학식 (2e1)을 갖는 화합물을 생성하는 단계;

(c) 화학식 (2e1)을 화합물을 HN(R^{2a})(R^{2b}) 및 하이드라이드 시약으로 환원성으로 아민화하여 하기 화학식 (II)

를 갖는 화합물을 제공하는 단계를 포함하는 방법:



상기 화학식 (2a1), (2b1), (2c1), (2d1), (2e1), 및 (II)에서, Z, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{3a} 각각, 아래 첨자 n, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸은 제1항에서 제공된 의미를 가지며;

R 및 R'는 각각 H 및 C₁-C₆ 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

X는 Br 및 Cl로 구성되는 군으로부터 선택된 구성원이며;

X'는 I, Br 및 Cl로 구성되는 군으로부터 선택된 구성원이며;

R^s를 지닌 고리는 피리딘, 피리미딘 및 피라진으로 구성되는 군으로부터 선택된 6원 질소 헤테로아릴 고리이며, R^s는 할로젠, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알콕시, OH, 및 CN으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환체이다.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원의 상호 참조

[0001] 본 출원은 35 U.S.C § 119(e)에 따라 2019년 10월 16일자로 출원된 미국 가출원 제62/915,779호; 2020년 6월 23일에 출원된 미국 가출원 제63/042,796호; 및 2020년 7월 28일에 출원된 미국 가출원 제63/057,460호

에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 그 개시는 그 전체가 본원에 인용에 의해 포함된다.

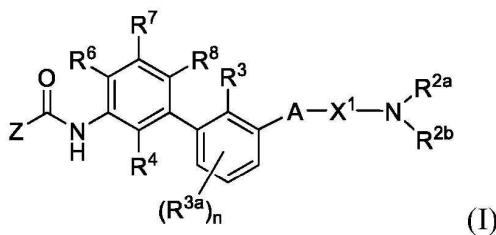
- [0003] **연방 정부가 후원하는 연구 및 개발 하에 이루어진 발명의 권리에 관한 진술**
- [0004] [0002] 해당 사항 없음
- [0005] **컴팩트 디스크에 제출된 "서열 목록", 표 또는 컴퓨터 프로그램 목록 부록 참조**
- [0006] [0003] 해당 사항 없음

배경 기술

- [0007] [0004] 프로그램된 세포 사멸 단백질-1(Programmed cell death protein-1)(PD-1)은 이의 두 리간드, PD-L1 또는 PD-L2와 상호작용할 때 네거티브 신호를 전달하는 CD28 슈퍼패밀리의 구성원이다. PD-1 및 이의 리간드는 광범위하게 발현되고 T 세포 활성화 및 내성에서 광범위한 면역조절 역할을 발휘한다. PD-1 및 이의 리간드는 감염성 면역 및 종양 면역을 약화시키고 만성 감염 및 종양 진행을 촉진하는 데 관여한다.
- [0008] [0005] PD-1 경로의 조절은 다양한 인간 질병에서 치료 가능성을 갖는다(Hyun-Tak Jin et al., *Curr Top Microbiol Immunol.* (2011); 350:17-37). PD-1 경로의 차단은 암 치료에서 매력적인 표적이 되었다. 프로그램된 세포 사멸 단백질-1(PD-1) 면역 체크포인트 경로를 차단하는 치료 항체는 T-세포 하향 조절을 방지하고 암에 대한 면역 반응을 촉진한다. 여러 PD-1 경로 억제제가 다양한 임상 시험 단계에서 강력한 활성을 보여주었다(RD Harvey, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (2014); 96(2), 214-223).
- [0009] [0006] PD-L1과 PD-1 또는 CD80의 상호작용을 차단하는 제제가 요망된다. 일부 항체가 개발되어 상업화되었다. 비펩타이드성 소분자를 개시하는 몇몇 특허 출원이 공개되었다(WO 2015/160641, WO 2015/034820, 및 WO 2017/066227 및 WO2018/009505(BMS로부터); WO 2015/033299 및 WO 2015/033301(Aurigene로부터); WO 2017/070089, US 2017/0145025, WO 2017/106634,US2017/0174679, WO2017/192961, WO2017/222976, WO2017/205464, WO2017/112730, WO2017/041899 및 WO2018/013789(Incyte로부터), WO2018/006795(Maxinovel로부터) 및 WO2018/005374(당사, ChemoCentryx로부터)). 그러나, 경구 투여, 안정성, 생체 이용률, 치료 지수 및 독성 측면에서 유리한 특성을 가질 수 있는 PD-L1의 억제제로서 소분자와 같은 대체 화합물에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 내용

- [0010] **본 개시의 개요**
- [0011] [0007] 일 양태에서, 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 바이오이소스테레가 본원에 제공된다:



- [0012] .
- [0013] 상기 식에서, A, Z, X¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{3a}, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, 및 아래 첨자 n은 본원에서 정의되는 바와 같다.
- [0014] [0008] 본원에 제공된 화합물에 더하여, 본 개시는 이러한 화합물 중 하나 이상을 함유하는 약학적 조성물, 뿐만 아니라 이러한 화합물의 제조 및 용도와 관련된 방법을 추가로 제공한다. 일부 구현예에서, 화합물은 PD-1/PD-L1 경로와 관련된 질환을 치료하기 위한 치료 방법에 사용된다.
- [0015] **도면의 간단한 설명**
- [0016] [0009] 해당 사항 없음

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 개시의 상세한 설명

[0018] 약어 및 정의

[0019] [0010] 본원에 사용된 바와 같은 단수 형태("a," "an," 또는 "the") 용어는 하나의 구성원을 갖는 양태를 포함할 뿐만 아니라 하나 초과와 구성원을 갖는 양태를 포함한다. 예를 들어, 단수 형태("a," "an," 및 "the")는 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한 복수 대상체를 포함한다. 따라서, 예를 들어, "세포"에 대한 언급은 복수의 이러한 세포를 포함하며, "제제"에 대한 언급은 당업자에 공지된 하나 이상의 제제에 대한 언급을 포함하며, 기타 등등이 있다.

[0020] [0011] 용어 "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도를 고려하여 측정된 양에 대한 허용가능한 정도의 오차를 의미한다. 통상적으로, 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값의 범위의 20 퍼센트(%) 이내, 바람직하게는, 10% 이내, 및 더욱 바람직하게는, 5% 이내이다. 대안적으로, 및 특히 생물학적 시스템에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값의 10배 이내, 바람직하게는, 5배 이내, 및 더욱 바람직하게는, 2배 이내의 값을 의미할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한 본원에 제공된 수치량은 대략적인 것이며, 이는 용어 "약" 또는 "대략"이 특별히 언급되지 않은 경우 유추될 수 있음을 의미한다.

[0021] [0012] 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 지정된 탄소 원자 수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 의미한다(즉, C₁₋₈은 1 내지 8개 탄소를 의미함). 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 이차-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, 및 n-옥틸 등을 포함한다. 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 불포화된 알킬 기를 지칭한다. 유사하게는, 용어 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 불포화된 알킬 기를 지칭한다. 이러한 알케닐 기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 및 3-(1,4-펜타디에닐)을 포함한다. 알키닐 기의 예는 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 더 고급의 동족체 및 이성질체를 포함한다. 용어 "사이클로알킬"은 나타낸 갯수의 고리 원자를 가지며(예를 들어, C₃₋₆사이클로알킬), 완전히 포화되거나 고리 정점 간에 하나 이하의 이중 결합을 갖는 탄화수소 고리를 지칭한다. "사이클로알킬"은 또한 예를 들어, 바이사이클로 [2.2.1]헵탄, 및 바이사이클로[2.2.2]옥탄 등과 같은 바이사이클릭 및 폴리사이클릭 탄화수소 고리를 지칭함을 의미한다. 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리는 융합되거나, 브릿징되거나, 스피로이거나 이들의 조합일 수 있다. 용어 "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클릴"은 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 사이클로알킬 기를 지칭하며, 여기서, 질소 및 황 원자는 임의로 산화되며, 질소 원자(들)는 임의로 사차화된다. 헤테로사이클로알킬은 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 시스템일 수 있다. 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리는 융합되거나, 브릿징되거나, 스피로이거나 이들의 조합일 수 있다. C₄₋₁₂ 헤테로사이클릴에 대한 언급은 고리 구성원 중 적어도 하나가 헤테로원자인, 4 내지 12개의 고리 구성원을 갖는 기를 지칭하는 것으로 이해된다. 헤테로사이클로알킬 기의 비제한적 예로는 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리딘, 히단토인, 디옥솔란, 프탈이미드, 피페리딘, 1,4-디옥산, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린-S-옥사이드, 티오모르폴린-S,S-옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 티오피란, 피론, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 및 퀴누클리딘 등을 포함한다. 헤테로사이클로알킬 기는 고리 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다.

[0022] [0013] 용어 "알킬렌"은 자체 또는 또 다른 치환기의 일부로서 -CH₂CH₂CH₂CH₂-로 예시되는 바와 같이 알칸으로부터 유래되는 2가 기를 의미한다. 알킬렌 기는 선형 또는 분지형일 수 있다. 후자의 예는 -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂- 또는 -CH(CH₃)CH₂CH₂-이다. 통상적으로, 알킬 (또는 알킬렌) 기는 1 내지 12개 탄소 원자를 가질 것이며, 8개 또는 그 미만의 탄소 원자를 갖는 그러한 기가 본 개시에서 바람직하다. 유사하게는, "알케닐렌" 및 "알키닐렌"은 각각 이중 또는 삼중 결합을 갖는 "알킬렌"의 불포화된 형태를 지칭한다.

[0023] [0014] 용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 또 다른 용어와 조합되어, 달리 언급되지 않는 한, O, N, Si 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자 및 언급된 수의 탄소 원자로 이루어진 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 사이클릭 탄화수소 기, 또는 이의 조합을 의미하며, 여기서, 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 임의적으로 사차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 지점에 위치할 수 있다. 헤테로원자 Si는 알킬 기가 분자의 나머지 부분에 부착되는 지점을 포함하여, 헤테로알킬 기의 임의의 지점에 위치할 수 있다. 예로는 -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, 및

-CH=CH-N(CH₃)-CH₃을 포함한다. 2개 이하의 헤테로원자는 예를 들어, -CH₂-NH-OCH₃ 및 -CH₂-O-Si(CH₃)₃와 같이 연이어 있을 수 있다. 유사하게는, 용어 "헤테로알케닐" 및 "헤테로알키닐"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합되어, 달리 언급되지 않는 한, 각각 알케닐 기 또는 알키닐 기를 의미하며, 이는 지시된 수의 탄소를 함유하며, O, N, Si 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 임의로 사차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 지점에 위치될 수 있다.

[0024] [0015] 용어 "헤테로알킬렌"은 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 -CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂- 및 -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-, -O-CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH=C(H)CH₂-O-CH₂- 및 -S-CH₂-C≡C-에 의해 예시되는 바와 같이 헤테로알킬로부터 유래되는 포화되거나 불포화되거나 다중불포화된 2가 기를 의미한다. 헤테로알킬렌 기에 있어서, 헤테로원자는 또한 사슬 말단의 한쪽 또는 둘 모두를 차지할 수 있다(예를 들어, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 및 알킬렌디아미노 등).

[0025] [0016] 용어 "알콕시," "알킬아미노" 및 "알킬티오" (또는 티오알콕시)는 이들의 통상적인 의미로 사용되며, 각각 산소 원자, 아미노 기 또는 황 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 알킬 기를 지칭한다. 추가로, 디알킬아미노 기에 있어서, 알킬 부분은 동일하거나 상이할 수 있으며, 또한, 조합되어 각각이 부착되는 질소 원자와 3-7원 고리를 형성할 수 있다. 따라서, -NR^aR^b로서 나타낸 기는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 및 아제티디닐 등을 포함함을 의미한다.

[0026] [0017] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 부분으로서, 달리 언급되지 않는 한, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함함을 의미한다. 예를 들어, 용어 "C₁₋₄ 할로알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 및 3-브로모프로필 등을 포함함을 의미한다.

[0027] [0018] 용어 "하이드록시알킬" 또는 "알킬-OH"는 수소 원자 중 적어도 하나(및 최대 3개)가 하이드록시 기로 대체된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 알킬 기의 경우, 하이드록시알킬 기는 C₁₋₆과 같은 임의의 적합한 수의 탄소 원자를 가질 수 있다. 예시적인 하이드록시알킬 기는 하이드록시메틸, 하이드록시에틸(여기서, 하이드록시가 1 또는 2 위치에 있음), 하이드록시프로필(여기서, 하이드록시는 1, 2 또는 3 위치에 있음), 및 2,3-디하이드록시프로필을 포함하나, 이로 제한되지 않는다.

[0028] [0019] 용어 "C₁₋₃ 알킬-구아니디닐"은 수소 원자 중 적어도 하나가 구아니디닐 기(-NHC(NH)NH₂)로 대체된, 상기 정의된 바와 같은 C₁₋₃ 알킬 기를 지칭한다.

[0029] [0020] 용어 "아릴"은 달리 언급되지 않는 한, 다중불포화된, 통상적으로 방향족 탄화수소 기를 의미하며, 이는 함께 융합되거나 공유적으로 연결된 단일 고리 또는 다중 고리(3개 이하의 고리)일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개 헤테로원자를 함유하는 아릴 기 (또는 고리)를 지칭하며, 여기서, 질소 및 황 원자는 임의로 산화되며, 질소 원자(들)는 임의로 사차화된다. 헤테로아릴 기는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. C₅₋₁₀ 헤테로아릴에 대한 언급은 고리 구성원 중 적어도 하나가 헤테로원자인, 5 내지 10개의 고리 구성원을 갖는 헤테로아릴 모이어티를 지칭하는 것으로 이해된다. 아릴 기의 비제한적 예는 페닐, 나프틸 및 바이페닐을 포함하며, 반면 헤테로아릴 기의 비제한적 예는 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 벤조트리아지닐, 푸리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조트리아지닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리딘, 벤조티악솔릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 프테리디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티에닐 등을 포함한다. 상기 언급된 아릴 및 헤테로아릴 고리계 각각에 대한 치환기는 하기 기술된 허용가능한 치환기의 군으로부터 선택된다.

[0030] [0021] 용어 "카보사이클릭 고리", "카보사이클릭" 또는 "카보사이클릴"은 고리 정점으로서 탄소 원자만을 갖는 고리 모이어티를 지칭한다. 카보사이클릭 고리 모이어티는 포화 또는 불포화이며, 방향족일 수 있다. 일반적으로, 카보사이클릭 모이어티는 3 내지 10개의 고리 구성원을 갖는다. 다중 고리 구조를 갖는 카보사이클릭 모이어티(예를 들어, 바이사이클릭)는 방향족 고리(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌)에 융합된 사이클로

알킬 고리를 포함할 수 있다. 따라서, 카보사이클릭 고리는 사이클로헥틸, 사이클로헥세닐, 나프틸 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸을 포함한다. 용어 "헤테로사이클릭 고리"는 "헤테로사이클로알킬" 및 "헤테로아릴" 모이어티 둘 모두를 지칭한다. 따라서, 헤테로사이클릭 고리는 포화 또는 불포화이며 방향족일 수 있다. 일반적으로, 헤테로사이클릭 고리는 4 내지 10개의 고리 구성원이고 피페리디닐, 테트라지닐, 피라졸릴 및 인돌릴을 포함한다.

[0031] [0022] 임의의 상기 용어(예를 들어, "알킬", "아릴" 및 "헤테로아릴")가 치환기에 대한 추가 표기 없이 '치환된'으로 언급되는 경우, 표시된 기의 치환된 형태는 하기에 제공되는 바와 같다.

[0032] [0023] 알킬 기(알킬렌, 알케닐, 알키닐 및 사이클로알킬로서 종종 언급되는 기를 포함)에 대한 치환기는 하기로부터 선택되는 다양한 기일 수 있다: 0 내지 $(2m'+1)$ (여기서, m' 는 이러한 기에서 탄소 원자의 총 수임) 범위의 수의 -할로젠, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R''', -NR'C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -CN 및 -NO₂. R', R'' 및 R'''는 각각 독립적으로, 수소, 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 아릴, 1 내지 3개의 할로젠으로 치환된 아릴, 비치환된 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 알콕시 또는 C₁₋₈ 티오알콕시 기, 또는 비치환된 아릴-C₁₋₄ 알킬 기를 지칭한다. R' 및 R''는 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 이들은 질소 원자와 조합되어 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R''는 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함함을 의미한다. 용어 "아실"은 그 자체로 사용되는 바와 같이 또는 또 다른 기의 일부로서 알킬 기를 지칭하며, 여기서 기에 대한 부착 지점에 가장 근접한 탄소 상의 2개 치환기는 치환기 =O으로 대체된다(예를 들어, -C(O)CH₃, 및 -C(O)CH₂CH₂OR' 등).

[0033] [0024] 유사하게는, 아릴 및 헤테로아릴 기에 대한 치환기는 변화되며, 일반적으로 하기로부터 선택된다: 방향족 고리 시스템 상의 0 내지 총 개방 원자가 수의 범위의 수의 -할로젠, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)₂R', -NR'-C(O)NR'R''', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -N₃, 퍼플루오로(C₁₋₄)알콕시 및 퍼플루오로(C₁₋₄)알킬; 여기서, R', R'' 및 R'''는 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 비치환된 아릴 및 헤테로아릴, (비치환된 아릴)-C₁₋₄ 알킬 및 비치환된 아릴옥시-C₁₋₄ 알킬로부터 선택된다. 그 밖의 적합한 치환기는 1-4개 탄소 원자의 알킬렌 테테르(tether)에 의해 고리 원자에 부착된 상기 아릴 치환기 각각을 포함한다.

[0034] [0025] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기 중 2개는 임의로 화학식 -T-C(O)-(CH₂)_q-U-의 치환기로 대체될 수 있으며, 여기서, T 및 U는 독립적으로 -NH-, -O-, -CH₂- 또는 단일 결합이며, q는 0 내지 2의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기 중 2개는 임의로 화학식 -A-(CH₂)_r-B-의 치환기로 대체될 수 있으며, 여기서 A 및 B는 독립적으로 -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- 또는 단일 결합이며, r은 1 내지 3의 정수이다. 이렇게 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 임의로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기 중 2개는 임의로 화학식 -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-의 치환기로 대체될 수 있으며, 여기서 s 및 t는 독립적으로 0 내지 3의 정수이며, X는 -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- 또는 -S(O)₂NR'-이다. -NR'- 및 -S(O)₂NR'-에서 치환기 R'는 수소 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 선택된다.

[0035] [0026] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S) 및 규소(Si)를 포함함을 의미한다.

[0036] [0027] 본원의 개시는 추가로 본 개시의 프로드러그 및 바이오이소스테레(bioisostere)에 관한 것이다. 적합한 바이오이소스테레는 예를 들어 카르복실레이트 치환(포스폰산, 포스핀산, 설폰산, 설피산, 및 테트라졸과 같은 산성 헤테로사이클릭 기)을 포함할 것이다. 적합한 프로드러그는 생리학적 조건 하에 가수분해 및/또는 산화되어 화학식 I의 화합물을 제공하는 것으로 알려진 통상적인 기를 포함할 것이다.

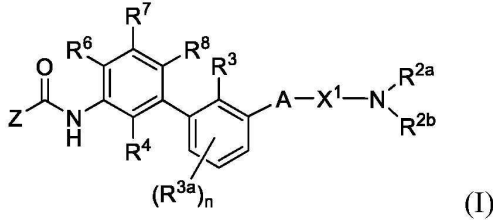
[0037] [0028] 용어 "환자" 및 "대상체"는 영장류(특히 인간), 가축화된 반려 동물(예를 들어 개, 고양이, 말 등) 및 가축(예를 들어 소, 돼지, 양 등)을 포함한다.

- [0038] [0029] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질병 수정 치료 및 대중 치료를 둘 모두 포함하며, 둘 중 하나는 예방적(즉, 증상의 발병 전, 증상의 중증도를 예방, 지연 또는 감소시키기 위해) 또는 치료적(즉, 증상이 시작된 후, 증상의 중증도 및/또는 지속 기간을 줄이기 위해)일 수 있다.
- [0039] [0030] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 기술된 화합물에서 발견된 특정 치환기에 따라 상대적으로 비독성 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함함을 의미한다. 본 개시의 화합물이 비교적 산성 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가 염은 그러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 요망되는 염기와 순수하거나 적합한 불활성 용매에서 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유래된 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철(ferric), 제1철(ferrous), 리튬, 마그네슘, 제2망간(manganic), 제1망간(manganous), 칼륨, 나트륨, 및 아연 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유래된 염은 치환된 아민, 사이클릭 아민, 자연-발생 아민을 포함하는 일차, 이차 및 삼차 아민의 염, 예를 들어 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라라민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 및 트로메타민 등을 포함한다. 본 개시의 화합물이 비교적 염기성 작용기를 함유하는 경우, 산 부가 염은 그러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 요망되는 산과 순수하거나 적합한 불활성 용매에서 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염의 예는 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 모노하이드로겐카르보닉산, 인산, 모노하이드로겐포스포릭산, 디하이드로겐포스포릭산, 황산, 모노하이드로겐설푸릭산, 요오드수소산 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 것뿐만 아니라 비교적 비독성인 유기산, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 및 메탄설폰산 등으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한, 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염 및 글루쿠론산 또는 갈락투로릭산 등과 같은 유기산의 염이 포함된다(예를 들어, [Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19] 참조). 본 개시의 일부 특정 화합물은 염기성 및 산성 작용기 둘 모두를 함유하여, 이들은 화합물을 염기 부가 염 또는 산 부가 염 중 하나로 전환시킬 수 있다.
- [0040] [0031] 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 모 화합물을 통상적인 방식으로 분리시킴으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모형태(parent form)는 극성 용매에서의 가용성과 같은 특정 물리적 성질에 있어서 다양한 염 형태와 상이하며, 그렇지 않으면, 염은 본 개시의 목적상 화합물의 모형태와 동등하다.
- [0041] [0032] 본 개시의 특정 화합물은 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등하며, 본 개시의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 개시의 특정 화합물은 다중 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 개시에 의해 고려되는 용도에 대해 동등하며, 본 개시의 범위내에 있는 것으로 의도된다.
- [0042] [0033] 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 센터) 또는 이중결합을 가지며; 라세미체, 부분입체 이성질체, 기하학 이성질체, 레지오이성질체 및 개별 이성질체(예를 들어, 분리된 거울상이성질체)는 모두 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 의도된다. 입체화학적 묘사가 제시되는 경우, 이것은 이성질체 중 하나가 존재하고 다른 이성질체가 실질적으로 없는 화합물을 지칭함을 의미한다. 다른 이성질체가 '실질적으로 없는'은 두 이성질체의 비율이 적어도 80/20, 보다 바람직하게는 90/10, 또는 95/5 이상을 나타낸다. 일부 구현예에서, 이성질체 중 하나는 적어도 99%의 양으로 존재할 것이다.
- [0043] [0034] 본 개시의 화합물은 또한 그러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비자연적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 예를 들어 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C)와 같은 방사성 동위원소로 방사성 표지될 수 있다. 방사성이든 아니든, 본 개시의 화합물의 모든 동위원소 변형체는 본 개시의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 예를 들어, 화합물은 임의의 수의 수소 원자가 중수소(^2H) 동위원소로 대체되도록 제조될 수 있다. 본 개시의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비자연적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 비자연적 비율의 동위원소는 자연에서 발견된 양으로부터 해당 원자로 100% 이루어진 양까지의 범위로서 규정될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 예를 들어, 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C)와 같은 방사성 동위원소, 또는 중수소(^2H) 또는 탄소-13(^{13}C)과 같은 비-방사성 동위원소를 포함할 수 있다. 이러한 동위원소 변형은 본 출원 내의 다른 곳에 기술된 것에 추가적인 유용성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 본 개시의 화합물의 동위원소 변형체는 비제한적으로, 진단 및/또는 영상화 시

약, 또는 세포독성/방사선독성 치료제를 포함하는 추가적인 유용성을 발견할 수 있다. 또한, 본 개시의 화합물의 동위원소 변형체는 치료 동안 향상된 안전성, 내약성 또는 효능에 기여할 수 있는 변경된 약동학적 및 약력학적 특성을 가질 수 있다. 방사성이든 아니든 본 개시의 화합물의 모든 동위원소 변형체는 본 개시의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0044] **화합물**

[0035] 일 양태에서, 본 개시는 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그 (prodrug) 또는 바이오이소스테레(bioisostere)를 제공한다:



[0046]

[0047] 상기 식에서,

[0048] A는 할로젠, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알콕시, OH, 및 CN으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 구성원으로 치환되거나 비치환되는 5원 내지 10원 헤테로아릴 기이고;

[0049] X¹은 C₁₋₂ 알킬 및 CO₂H로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환되거나 비치환되는 C₁₋₃ 알킬렌이고;

[0050] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 H, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, -Y, -X²-C(O)₂R^a, -X²-OR^a, -X²-NR^aR^b, -X²-CONR^aR^b, -X²-SO₂R^a, -X²-SO₂NR^aR^b, -X²-SO₃R^a 및 -X²-Y로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X²는 C₁₋₆ 알킬렌이고, 임의의 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬렌은 OH, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ 알킬 및 CO₂H로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환되거나 비치환되고, 각각의 Y는 C₃₋₆ 사이클로알킬, C₄₋₈ 헤테로사이클릴 및 5원 내지 6원 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 옥소, OH, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 하이드록시알콕시, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ 알킬, SO₃H 및 CO₂H로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되거나 비치환되거나;

[0051] R^{2a}와 R^{2b}는 결합하여 O, N 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자 고리 정점을 갖는, 4원 내지 9원 고리 또는 스피로사이클릭 고리를 형성하고;

[0052] R^{2a}와 R^{2b}가 결합하여 형성된 고리는 옥소, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₁₋₈ 하이드록시알킬, -X³-CO₂R^a, -X³-OR^a, -X³-NR^aR^b, -X³-C(O)NR^aR^b, -X³-N(R^b)SO₂R^a, -X³-SO₂R^a, -X³-SO₂NR^aR^b, 및 -X³-SO₃R^a로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되거나 비치환되고; 여기서 X³는 결합 또는 C₁₋₆ 알킬렌이고;

[0053] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, CH₃, OCH₃, CH₂CH₃ 및 CF₃로 구성되는 군으로부터 선택되고;

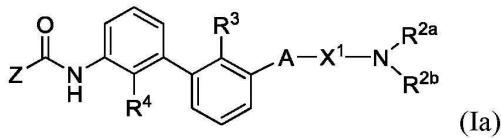
[0054] 아래 첨자 n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0055] 각각의 R^{3a}는 독립적으로 H, F, Cl, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 할로알콕시, C₂₋₃ 알케닐 및 CN으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0056] R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, CH₃, OCH₃, CH₂CH₃ 및 CF₃로 구성되는 군으로부터 선택되고;

- [0057] Z는 i) 1 또는 2개의 옥소 기로 선택적으로 치환되고 4개 이상의 R^a 및/또는 R^b로 선택적으로 치환되는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 스피로사이클릭 비-방향족 헤테로사이클릭 고리, 및
- [0058] ii) 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환된 모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- [0059] 각각의 R^a는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, C₁₋₆ 알킬렌-CO₂H, 및 C₁₋₆ 알킬렌-SO₃H로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- [0060] 각각의 R^b는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, C₁₋₆ 알킬렌-CO₂H, C₁₋₆ 알킬렌-SO₃H로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 OH, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ 알킬 및 CO₂H로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환되거나 비치환되고;
- [0061] R^a 및 R^b은 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 선택적으로 결합하여 할로젠, OH, OH, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂C₁₋₈ 알킬 또는 -CO₂H로 치환되거나 비치환되는, 4원 내지 8원 고리 또는 스피로사이클릭 고리를 형성하고;
- [0062] 각각의 R^c는 독립적으로 H, 할로젠, CN, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -Y¹, -X⁴-CO₂R^a, -O-X⁴-CO₂R^a, -X⁴-OR^a, -X⁴-NR^aR^b, -X⁴-C(O)NR^aR^b, -O-X⁴-C(O)NR^aR^b, -X⁴-SO₂R^a, -X⁴-SO₂NR^aR^b, -X⁴-SO₃R^a, 및 -N(R^a)-X⁴-CO₂R^a로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X⁴는 결합 또는 C₁₋₆ 알킬렌이고, 각각의 Y¹은 C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₄₋₈ 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고; 선택적으로, 인접하는 고리 정점 상의 2개의 R^c는 결합하여 융합된 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.
- [0063] [0036] 하나의 구현예 그룹에서, 화학식 (I)의 화합물은 A가 비치환되거나, 할로젠, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시, OH, 및 CN으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 구성원으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴 기인 화학식 (I)의 화합물이다. 하나의 구현예 그룹에서, 화학식 (I)의 화합물은 비치환되거나, 할로젠, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 CN으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 구성원으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴 기인 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0064] [0037] 하나의 구현예 그룹에서, 화학식 (I)의 화합물은 A가 비치환되거나, 할로젠, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시, OH, 및 CN으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 구성원으로 치환된 6원 헤테로아릴 기인 화학식 (I)의 화합물이다. 하나의 구현예 그룹에서, 화학식 (I)의 화합물은 A가 비치환되거나, 할로젠, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 CN으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 구성원으로 치환된 6원 헤테로아릴 기인 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0065] [0038] 하나의 구현예 그룹에서, 화학식 (I)의 화합물은 A가 피리딘, 피리미딘, 피라진 및 1,2,4-트리아진으로 구성되는 군으로부터 선택된 6원 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이며, 이들 각각은 비치환되거나, CF₃, OH, Et, CN, OCH₃ 및 F로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환된다. 하나의 구현예 그룹에서, 화학식 (I)의 화합물은 A가 피리딘, 피리미딘, 피라진 및 1,2,4-트리아진으로 구성되는 군으로부터 선택된 6원 헤테로아릴인 화학식 (I)의 화합물이며, 이들 각각은 비치환되거나, OCH₃ 및 F로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환된다.
- [0066] [0039] 하나의 구현예 그룹에서, 화학식 (I)의 화합물은 A가 비치환되거나, CF₃, OH, Et, CN, OCH₃ 및 F로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환된 화학식 (I)의 화합물이다. 하나의 구현예 그룹에서, 화학식 (I)의 화합물은 A가 비치환되거나, OCH₃ 및 F로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환된 화학식 (I)의 화합물이다.

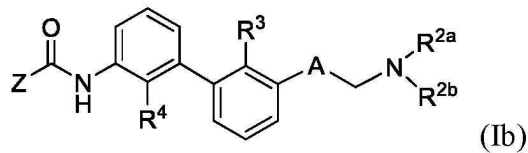
[0067] [0040] 일부 구현예에서, 본 개시는 하기 화학식 (Ia)로 표현되는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다:



[0068]

[0069] 상기 식에서, 기 R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, A, X¹ 및 Z는 화학식 (I)에 대해 제공된 의미를 갖는다.

[0070] [0041] 일부 구현예에서, 본 개시는 하기 화학식 (Ib)로 표현되는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다:

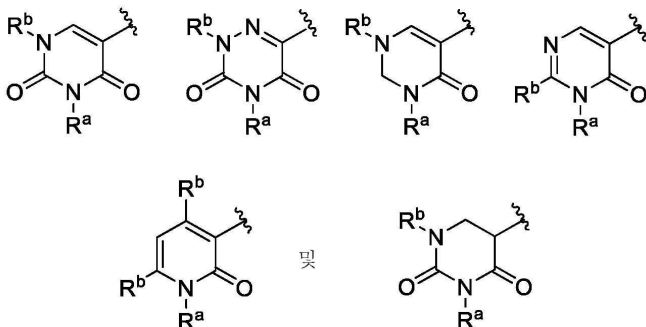


[0071]

[0072] 상기 식에서, 기 R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, A, 및 Z는 화학식 (I)에 대해 제공된 의미를 갖는다.

[0073] [0042] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물과 관련하여 상기에 주지된 임의의 것을 포함하는 선택된 구현예에서, 추가 구현예는 Z가 1 또는 2개의 옥소 기로 선택적으로 치환되고, R^a 및/또는 R^b로 선택적으로 치환된, 5원 또는 6원 비-방향족 헤테로사이클릭 고리인 화합물이다.

[0074] [0043] 일부 선택된 구현예에서, 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물은 Z가 하기 화학식으로 구성되는 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 비-방향족 헤테로사이클릭 고리인 화합물이다:



[0075]

[0076] [0044] 일부 선택된 구현예에서, 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물은 Z가 피페리딘, 모르폴린, 테트라하이드로피라닐, 및 테트라하이드로푸라닐로 구성되는 군으로부터 선택된 비-방향족 헤테로사이클릭 고리인 화합물이며, 이들 각각은 4개 이하의 R^a 및/또는 R^b로 선택적으로 치환된다.

[0077] [0045] 일부 선택된 구현예에서, 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물은 Z가 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리이며, 상기 헤테로아릴 고리가 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 및 피라졸릴로 구성되는 군으로부터 선택된 화합물이다.

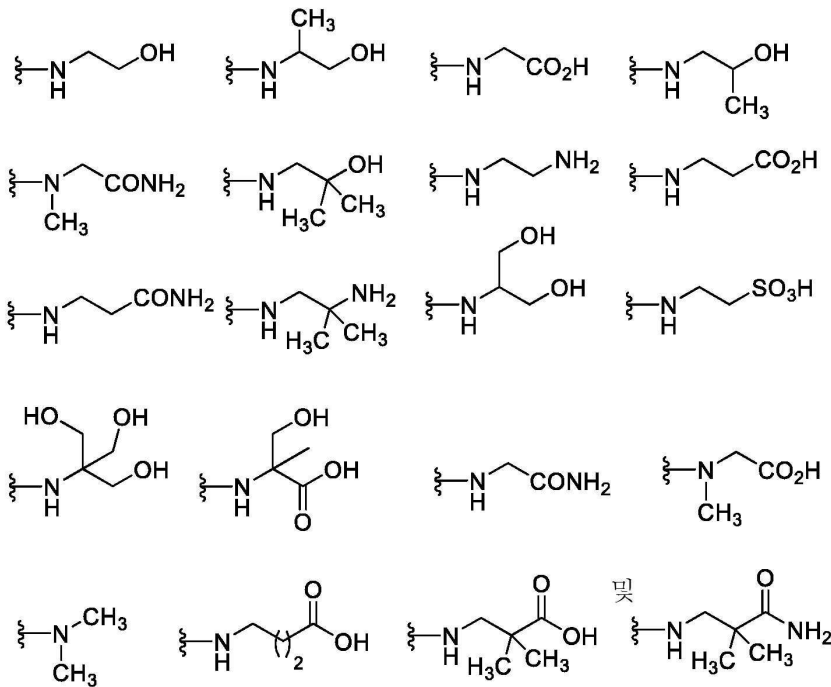
[0078] [0046] 일부 선택된 구현예에서, 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물은 Z가 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환된 모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴 고리이며, 상기 헤테로사이클릭 고리가 피리디닐, 피리미디닐 및 피라지닐로 구성되는 군으로부터 선택된 화합물이다.

[0079] [0047] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물과 관련하여 상기에 주지된 임의의 것을 포함하는 선택된 구현예에서, 추가 구현예는 기 A가 5원 또는 6원 헤테로아릴 기이고, OCH₃ 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 구성원으로 치환되거나 비치환되는 것들이다.

[0080] [0048] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물과 관련하여 상기에 주지된 임의의 것을 포함하는 선택된 구현예에서, 추가의 구현예는 R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 H인 것들이다.

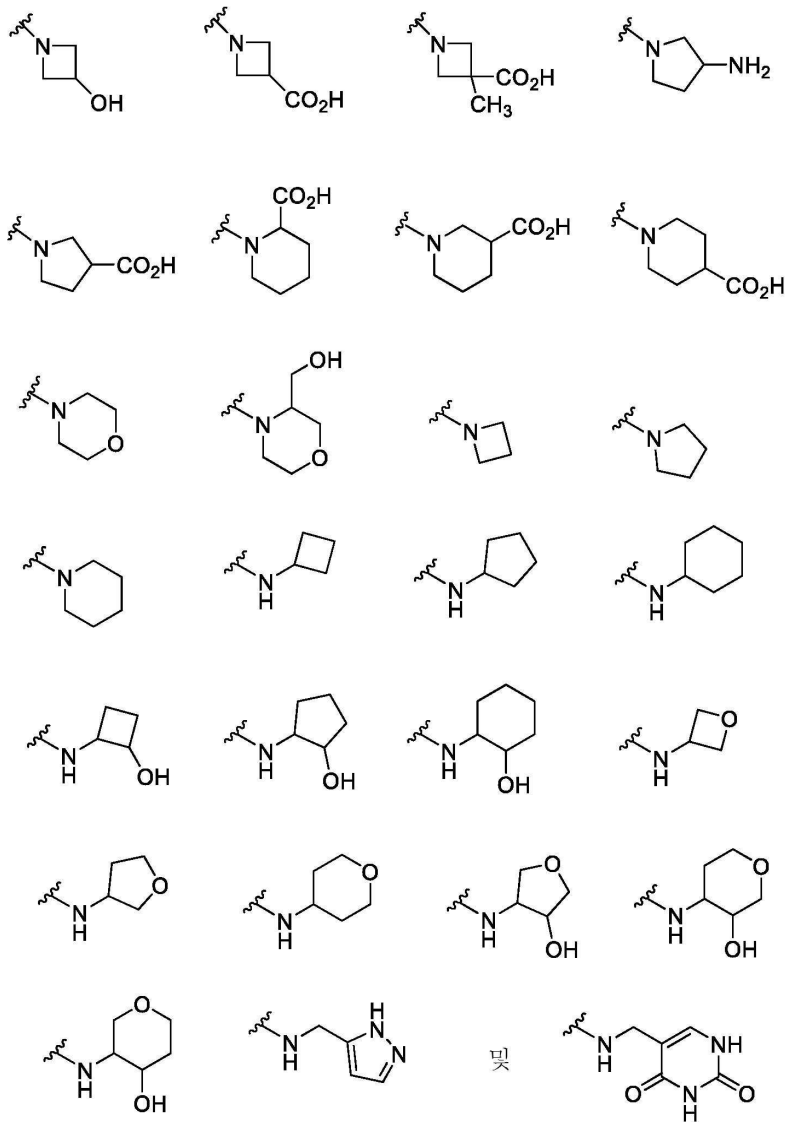
[0081] [0049] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물과 관련하여 상기에 주지된 임의의 것을 포함하는 선택된 구현예에서, 추가의 구현예는 R^{2a}와 R^{2b}가 결합하여 선택적으로 0, N 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 추가 고리 정점을 갖는, 4원 내지 9원 고리 또는 스피로사이클릭 고리를 형성하는 것들이며; 여기서 상기 고리 또는 스피로사이클릭 고리는 옥소, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₁₋₈ 하이드록시알킬, -X²-C(O)₂R^a, -X²-OR^a, -X²-NR^aR^b, -X²-CONR^aR^b, -X²-SO₂R^a, -X²-SO₂NR^aR^b, 및 -X²-SO₃R^a로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환체로 치환되고; 여기서 X²는 결합 또는 C₁₋₆ 알킬렌이다.

[0082] [0050] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물과 관련하여 상기에 주지된 임의의 것을 포함하는 선택된 구현예에서, 추가 구현예는 -N(R^{2a})(R^{2b})가 하기 기로 구성되는 군으로부터 선택된 것들이다:



[0083]

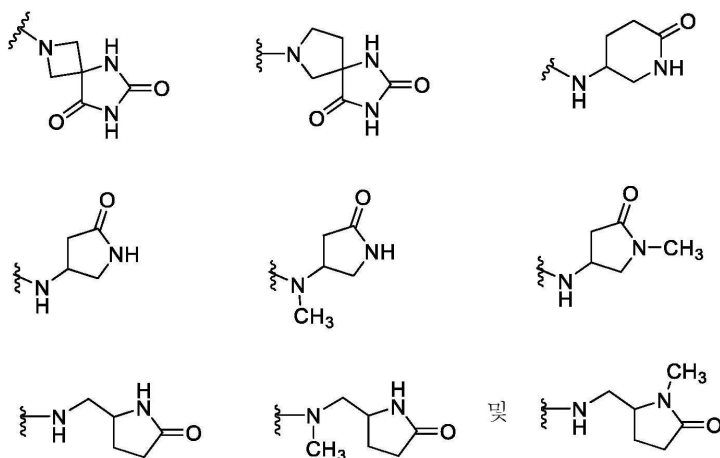
[0084] [0051] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물과 관련하여 상기에 주지된 임의의 것을 포함하는 선택된 구현예에서, 추가 구현예는 -N(R^{2a})(R^{2b})가 하기 기로 구성되는 군으로부터 선택된 것들이다:



[0085]

[0086]

[0052] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물과 관련하여 상기에 주지된 임의의 것을 포함하는 선택된 구현예에서, 추가 구현예는 $-N(R^{2a})(R^{2b})$ 가 하기 기로 구성되는 군으로부터 선택된 것들이다:



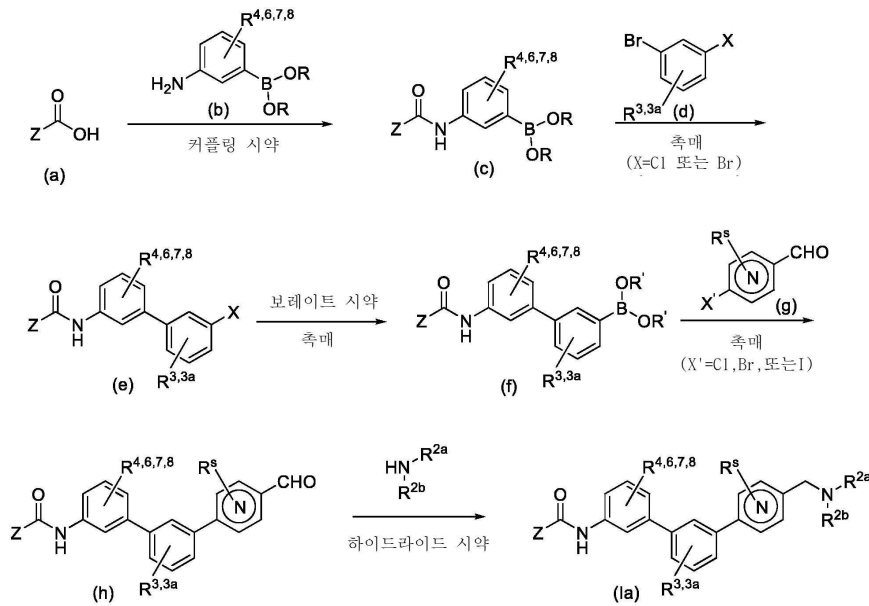
[0087]

[0088]

[0053] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물과 관련하여 상기에 주지된 임의의 것을 포함하는 선택된 구현예에서, 추가 구현예는 R^{2a} 가 H 또는 C_{1-8} 알킬이며; R^{2b} 가 $-Y$ 또는 $-X^2-Y$ 인 구현예이다.

- [0089] [0054] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물과 관련하여 상기에 주지된 임의의 것을 포함하는 선택된 구현예에서, 추가의 구현예는 R^{2a}가 H 또는 C₁₋₈ 알킬이고; R^{2b}가 -Y 또는 -X²-Y이고; Y는 C₃₋₆ 사이클로알킬 및 C₄₋₈ 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 옥소, OH, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 하이드록시알콕시, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, C(O)₂C₁₋₈ 알킬, 및 CO₂H로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 추가 치환되는 것들이다.
- [0090] [0055] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물과 관련하여 상기에 주지된 임의의 것을 포함하는 선택된 구현예에서, 추가의 구현예는 R³ 및 R⁴가 각각 독립적으로 F, Cl, CN, CH₃, OCH₃, CH₂CH₃ 및 CF₃로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것들이다. 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물과 관련하여 상기에 기재된 임의의 것들을 포함하는 선택된 구현예에서, 추가의 구현예는 R³ 및 R⁴가 각각 독립적으로 H, F, Cl, CN, CH₃, 및 CF₃로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것들이다.
- [0091] [0056] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물과 관련하여 상기에 주지된 임의의 것을 포함하는 선택된 구현예에서, 추가 구현예는 화합물이 표 1로부터 선택된 구현예이다.
- [0092] [0057] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물과 관련하여 상기에 주지된 임의의 것을 포함하는 선택된 구현예에서, 추가 구현예는 화합물이 ++ 또는 +++ 활성을 갖는, 표 1로부터 선택되는 것들이다.
- [0093] [0058] 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물과 관련하여 상기에 주지된 임의의 것을 포함하는 선택된 구현예에서, 추가 구현예는 화합물이 +++ 활성을 갖는, 표 1로부터 선택되는 것들이다.
- [0094] [0059] 상기에 제공된 화합물에 더하여, 이들 화합물의 약학적으로 허용되는 염이 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용되는 염은 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페라딘, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메트아민, 염산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산, 아르기네이트, 글루쿠론산 및 갈락투론산으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용되는 염은 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 염산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산, 아르기네이트, 글루쿠론산 및 갈락투노산으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용되는 염은 나트륨 또는 염산이다.
- [0095] [0060] 염 형태에 더하여, 본 개시는 프로드러그 형태인 화합물을 제공한다. 본원에 기술된 화합물의 프로드러그는 생리학적 조건 하에서 쉽게 화학적 변화를 거쳐 본 개시의 화합물을 제공하는 화합물이다. 추가로, 프로드러그는 생체의 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 개시의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드러그는 적절한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 저장소에 배치될 때 본 개시의 화합물로 서서히 전환될 수 있다.
- [0096] [0061] 에스테르는 상응하는 카르복실산에 대한 프로드러그로 사용될 수 있다. C₁₋₁₀ 알킬 에스테르 또는 C₁₋₁₀ 할로알킬 에스테르는 상응하는 카르복실산에 대한 프로드러그로서 사용될 수 있다. 하기 에스테르가 사용될 수 있다: 3차-부틸 에스테르, 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 이소프로필 에스테르.
- [0097] **제조 방법**
- [0098] [0062] 하기 실시예에 기재된 방법에 더하여, 화학식 (I)의 화합물의 일반적인 제조 방법이 반응식 1 및 2에 공된다.

[0099] 반응식 1

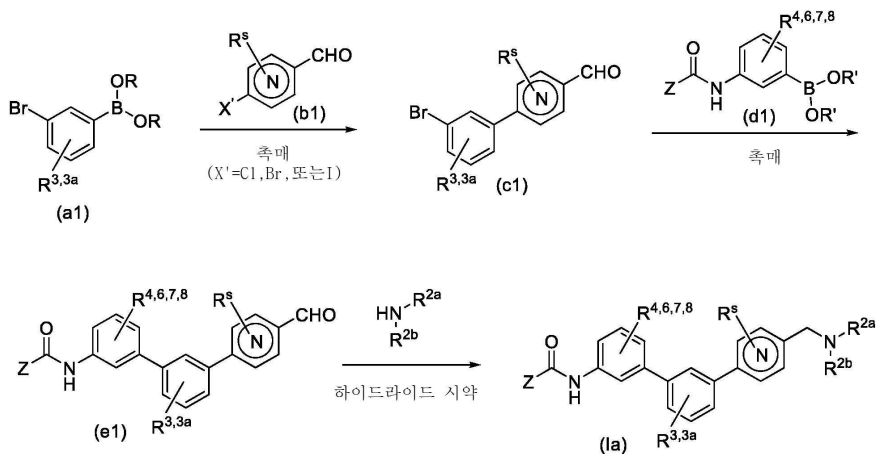


[0100]

[0101] [0063] 반응식 1은 화학식 (I)을 갖는 화합물의 일반적인 제조 방법을 예시하며, 여기서, A는 6원 질소 함유 헤테로아릴 고리(예를 들어, 피리딜, 피리미디닐)이며, X¹은 CH₂이다. 상기 반응식에서, R^s는 헤테로아릴 고리 상에 하나 이상의 치환체를 나타낸다.

[0102] [0064] 카복실산(a)과 보레이트-아닐린 화합물(b) 사이의 아마이드 형성은 (c)를 제공하기 위해 커플링 시약의 존재 하에서 부드럽게 진행한다. 이후에, 촉매의 존재 하에서 (c)와 (d)의 스킵-타입 커플링은 바이페닐 화합물(e)을 제공한다. 화합물(e)은 이후에, 보로네이트(f)로 전환되고, 이후에, (할로-헤테로아릴 화합물(g)과) 스킵-타입 커플링되어, 트리아릴 알데하이드(h)를 제공할 수 있다. HNR^{2a}R^{2b}로 알데하이드의 환원성 아민화는 이후에 화학식 (Ia)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0103] 반응식 2



[0104]

[0105] [0065] 다른 스킵-커플링 기반 방식에서, 보로네이트 화합물(a1)은 아릴-헤테로아릴 부가물(c1)을 형성하기 위해 알데하이드(b1)와 조합될 수 있으며, 이는 (d1)과 제2 스킵-타입 커플링으로 처리될 때, 트리아릴 알데하이드(e1)를 제공한다. 반응식 1에서와 같이, 이후에 HNR^{2a}R^{2b}로의 알데하이드의 환원성 아민화는 화학식 (Ia)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0106] 약학적 조성물

- [0107] [0066] 본원에 제공된 화합물 외에, 그러한 화합물의 조성물은 통상적으로 약학적 담체 또는 희석제를 함유할 것이다.
- [0108] [0067] 본원에 사용되는 용어 "조성물"은 특정 양의 특정 성분을 포함하는 생성물은 물론 특정 양의 특정 성분의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 발생하는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. "약학적으로 허용되는"에 있어서, 이는 담체, 희석제 또는 부형제가 제형의 다른 성분들과 상용성이고, 이의 수령체에 해롭지 않아야 함을 의미한다.
- [0109] [0068] 다른 구현예에서, 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 포함하는 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0110] [0069] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 추가 치료제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 항균제, 항바이러스제, 세포독성제, 유전자 발현 조절제, 화학요법제, 항암제, 항혈관신생제, 면역치료제, 항호르몬제, 항섬유화제, 방사선요법, 방사선요법제, 항신생물제, 및 항증식제로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 케모카인 및/또는 화학유인 수용체의 길항제이고, 이는 CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CCR12, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, C3aR, 및/또는 C5aR를 포함하나, 이로 제한되지 않는다. 케모카인 및/또는 화학유인 수용체 길항제는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, WO2007/002667, WO2007/002293, WO/2003/105853, WO/2007/022257, WO/2007/059108, WO/2007/044804, WO2007/115232, WO2007/115231, WO2008/147815, WO2010/030815, WO2010/075257, WO2011/163640, WO2010/054006, WO2010/051561, WO2011/035332, WO2013/082490, WO2013/082429, WO2014/085490, WO2014/100735, WO2014/089495, WO2015/084842, WO2016/187393, WO2017/127409, WO 2017/087607, WO2017/087610, WO2017/176620, WO2018/222598, WO2018/222601, WO2013/130811, WO2006/076644, WO2008/008431, WO2009/038847, WO2008/008375, WO2008/008374, WO2008/010934, WO2009/009740, WO2005/112925, WO2005/112916, WO2005/113513, WO2004/085384, WO2004/046092에 기술되어 있다. 케모카인 및/또는 화학유인 수용체 길항제는 또한 CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX3587, CCX3624, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, CCX168-M1, CCX3022 및/또는 CCX3384를 포함한다.
- [0111] [0070] 본 개시의 화합물의 투여를 위한 약학적 조성물은 편리하게는 단위 투여 형태로 존재할 수 있으며, 제약 및 약물 전달의 당업계에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 약학적 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 분할된 고체 담체 또는 이 둘 모두와 균일하고 친밀하게 회합되게 하고, 그 후, 필요에 따라, 생성물을 요망되는 제형으로 형상화시킴으로써 제조된다. 약학적 조성물에서, 활성 대상 화합물은 질환의 과정 또는 상태에 요망되는 효과를 생성하는데 충분한 양으로 포함된다.
- [0112] [0071] 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물은 경구 사용에 적합한 형태, 예를 들어, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 미국 특허 출원 2002-0012680에 기술된 바와 같은 에멀전 및 자가-에멀전화제, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽, 엘릭시르, 용액, 협착 패치, 경구용 겔, 추잉 껌, 추잉 정제, 발포성 분말 및 발포성 정제로 존재할 수 있다. 경구 사용으로 의도된 조성물은 약학적 조성물의 제작에 있어서 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 약학적으로 우아하고 맛 좋은 제조물을 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제, 향산화제 및 보존제로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제작에 적합한 비-독성의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합되는 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는 예를 들어, 불활성 희석제, 예를 들어 셀룰로스, 이산화규소, 산화알루미늄, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, PVP, 셀룰로스, PEG, 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 정제는 비코팅될 수 있거나, 이들은 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시키기 위해 공지된 기법에 의해 장내 또는 다른 방식으로 코팅될 수 있으며, 이에 의해 더 긴 기간에 걸쳐 지연된 작용을 제공한다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 이들은 또한, 제어 방출용 삼투 치료 정제를 형성시키기 위해 미국 특허 제4,256,108호; 제4,166,452호; 및 제4,265,874호에 기술된 기법에 의해 코팅될 수 있다.
- [0113] [0072] 경구용 제형은 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린, 다

양한 평균 크기의 폴리에틸렌 글리콜(PEG)(예를 들어, PEG400, PEG4000) 및 특정 계면활성제, 예를 들어 크레모포르(cremophor) 또는 솔루톨(solutol)과 혼합되는 경질 겔라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합되는 연질 겔라틴 캡슐로서 제공될 수 있다. 추가로, 에멀전은 비-수성 혼화성 성분, 예를 들어 오일로 제조될 수 있으며, 계면활성제, 예를 들어 모노 또는 디글리세리드, 및 PEG 에스테르 등으로 안정화될 수 있다.

[0114] [0073] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제작에 적합한 부형제와 혼합되는 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁제, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 검 트래거칸스 및 검 아카시아이며; 분산제 또는 습윤제는 자연 발생 포스파티드, 예를 들어, 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시-에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시센타놀, 또는 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한, 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제, 및 하나 이상의 감미제, 예를 들어, 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0115] [0074] 오일 현탁액은 식물성 오일, 예를 들어, 아라키스 오일, 올리브 오일, 참기름 또는 코코넛 오일, 또는 미네랄 오일, 예를 들어 액체 파라핀 중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 오일 현탁액은 증점제, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 감미제, 예를 들어, 상기 제시된 감미제 및 향미제는 맛이 좋은 경구용 제조물을 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 항-산화제, 예를 들어 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0116] [0075] 물의 첨가에 의해 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산가능한 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합되는 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기 이미 언급된 것에 의해 예시된다. 추가적인 부형제, 예를 들어, 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0117] [0076] 본 개시의 약학적 조성물은 또한, 수중유 에멀전 형태로 존재할 수 있다. 오일 상은 식물성 오일, 예를 들어, 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 또는 미네랄 오일, 예를 들어 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀전화제는 자연-발생 검, 예를 들어, 검 아카시아 또는 검 트래거칸스, 자연-발생 포스파티드, 예를 들어, 소이 빈, 레시틴 및 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노올레에이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다.

[0118] [0077] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한, 방부제, 보존제 및 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다. 경구용 용액은 예를 들어, 사이클로덱스트린, PEG 및 계면활성제와 조합되어 제조될 수 있다.

[0119] [0078] 약학적 조성물은 멸균의 주입용 수성 또는 유성 현탁액의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 따라 제형화될 수 있다. 멸균의 주사용 제조물은 또한 예를 들어, 1,3-부탄 디올 중의 용액으로서 비-독성의 비경구적으로-허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균의 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있다. 특히, 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매로는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균의 지방유는 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적에 있어서, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 완화성 지방유가 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예를 들어 올레산은 주사제의 제조에서의 용도가 발견된다.

[0120] [0079] 본 개시의 화합물은 또한, 약물의 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약물을 상온에서 고체이나 직장 온도에서는 액체여서 직장에서는 용융되어 약물을 방출시키는 적합한 비-자극성 부형제와 혼합시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질로는 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 추가로, 화합물은 용액 또는 연고에 의한 안구 전달을 통해 투여될 수 있다. 더욱 추가로, 대상 화합물의 경피 전달은 이온영동 패치 등에 의해 달성될 수 있다. 국소용에 있어서, 본 개시의 화합물을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액 등이 사용된다. 본원에 사용된 바와 같이, 국소 적용은 또한, 구강 세척제 및 가글의 사용을 포함하는 것으로 의도된다.

[0121] [0080] 본 개시의 화합물은 또한, 표적가능한 약물 담체로 적합한 폴리머인 담체와 결합될 수 있다. 이러한 폴

리머로는 폴리비닐피롤리돈, 피란 코폴리머, 폴리하이드록시-프로필-메타크릴아미드-페놀, 폴리하이드록시에틸-아스파르트아미드-페놀 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리리신을 포함할 수 있다. 게다가, 본 개시의 화합물은 약물의 제어된 방출을 달성하는데 유용한 생분해성 폴리머의 부류인 담체, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 코폴리머, 폴리입실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교된 또는 지방족 블록 코폴리머에 결합될 수 있다. 폴리머 및 반투과성 폴리머 매트릭스는 밸브, 스텐트, 튜빙, 및 보철 등과 같은 성형품으로 형성될 수 있다. 본 개시의 일 구현예에서, 본 개시의 화합물은 스텐트 또는 스텐트-그라프트 장치로서 형성되는 폴리머 또는 반투과성 폴리머 매트릭스에 결합된다.

[0122] **질환 및 장애를 치료하는 방법**

[0123] [0081] 본 개시의 화합물은 면역조절제로서 사용될 수 있다. 본 개시의 화합물은 시험관내 및 생체내 둘 모두에서, 다양한 맥락에서 PD-1 및/또는 PD-L1의 효능제, 길항제, 부분 효능제, 역 효능제, 억제제로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질 단백질 상호작용의 억제제로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 PD-L1의 억제제로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 CD80/PD-L1 단백질 단백질 상호작용의 억제제로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 시험관내 또는 생체내에서 PD-1과 PD-L1 및/또는 PD-1과 CD80 및/또는 PD-1과 PD-L2 사이의 상호작용을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 VISTA 및/또는 TIM-3을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질 단백질 상호작용의 억제제 및 VISTA 및/또는 TIM-3의 억제제일 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 단백질 단백질 상호작용의 억제제인 것에 더하여, 본 개시의 화합물은 CTLA-4 및/또는 BTLA 및/또는 LAG-3 및/또는 KLRG-1 및/또는 2B4 및/또는 CD160 및/또는 HVEM 및/또는 CD48 및/또는 E-카드헤린 및/또는 MHC-II 및/또는 갈락틴-9 및/또는 CD86 및/또는 PD-L2 및/또는 VISTA 및/또는 또는 TIM-3 및/또는 CD80의 억제제일 수 있다.

[0124] [0082] 본 개시의 화합물은 수용액 중에서, 그리고 달리 수용체에 대한 리간드의 결합에 적합한 조건 하에서 그들이 상호작용하는 수용체와 접촉될 수 있다. 수용체는 현탁액(예를 들어, 분리된 막 또는 세포 제조물), 배양 또는 분리된 세포, 또는 조직 또는 기관에 존재할 수 있다.

[0125] [0083] 바람직하게는, 수용체와 접촉되는 본 개시의 화합물의 양은 예를 들어 ELISA를 사용하여 측정할 때 시험관내 PD-1/PD-L1 결합을 억제하기에 충분해야 한다. 수용체는 용액 또는 현탁액, 배양 또는 분리된 세포 제조물에 또는 환자 내에 존재할 수 있다.

[0126] [0084] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 T 세포 활성화를 회복 및 증대시키는데 유용하다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 환자의 면역 반응을 향상시키는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 암 및 감염성 질환과 같은 다양한 치료 영역에서 질환 또는 장애를 치료하거나, 예방하거나, 진행을 늦추는데 유용하다.

[0127] [0085] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 PD-1/PD-L1 단백질 단백질 상호작용 조절에 반응성인 병태를 앓고 있는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0128] [0086] 일부 구현예에서, 대상체에서 PD-1 신호전달 경로에 의해 매개되는 면역 반응을 조절하는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의, 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시의 화합물, 또는 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0129] [0087] 일부 구현예에서, 면역 반응의 향상, 자극, 조절 및/증가를 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 향상, 자극, 조절 및/또는 증가시키는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의, 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시의 화합물, 또는 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시의 화합물의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0130] [0088] 일부 구현예에서, 암 세포의 성장, 증식 또는 전이 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 세포의 성장, 증식 또는 전이를 억제하는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의, 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시의 화합물, 또는 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시의 화합물의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0131] [0089] 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의, 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시의 화합물, 또는 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 개시의 화합물의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0132] [0090] 일부 구현예에서, 일부 구현예에서, 대상체는 감염성 질환, 세균성 감염성 질환, 바이러스성 감염성 질환, 진균성 감염성 질환, 고형 종양, 혈액 악성종양, 면역 장애, 염증성 질환 및 암으로 구성되는 군으로부터 선택된 질환 또는 장애를 앓고 있다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 흑색종, 교모세포종, 식도 종양, 비인두 암종, 포도막 흑색종, 림프종, 림프구성 림프종, 원발성 CNS 림프종, T-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 원발성 종격동 거대 B세포 림프종(primary mediastinal large B-cell lymphoma), 전립선암, 거세 저항성 전립선암(castration-resistant prostate cancer), 만성 골수성 백혈병(chronic myelocytic leukemia), 카포시 육종, 섬유육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 혈관육종, 림프관육종, 운할막종, 수막종, 평활근육종, 횡문근육종, 연부조직육종, 육종, 폐혈증, 담도종양, 기저세포암, 흉선 신생물, 갑상선암, 부갑상선암, 자궁암, 부신암, 간 감염, 메르켈 세포암, 신경종양, 여포 중심 림프종, 결장암, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병을 포함한 만성 또는 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 난소 종양, 골수이형성 증후군, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 신장 세포 암종, 소세포 폐암, 폐암, 중피종, 유방암, 편평 비소세포 폐암(SCLC), 비편평 비소세포 폐암, 결장직장암, 난소암, 위암, 간 세포 암종, 췌장암, 췌장암, 췌장관 선암종, 두경부의 편평세포암종, 두경부암, 위장관암, 위암, HIV, A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염, 헤르페스 바이러스, 유두종 바이러스, 인플루엔자, 골암, 피부암, 직장암, 항문 부위 암, 고환암, 나팔관 암종, 자궁내막암종, 자궁경부암, 질암, 외음부 암종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 요도암, 음경암, 방광암, 신장암, 요관암, 신우암, 중추신경계 신생물(CNS), 종양 혈관신생, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 유평피암, 석면증(abestosis), 암종, 선암종, 유두암종, 낭선암종, 기관지암종, 신세포암종, 이행세포암종, 용모막암종, 정액종, 배아암종, 율름종양, 다형성 선종, 간세포 유두종, 신세뇨관 선종, 낭선종, 유두종, 선종, 평활근종, 횡문근종, 혈관종, 림프관종, 골종, 연골종, 지방종 및 섬유종으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0133] [0091] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 하나 이상의 추가 치료제가 대상체에 추가로 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 항균제, 항바이러스제, 세포독성제, 유전자 발현 조절제, 화학요법제, 항암제, 항혈관신생제, 면역치료제, 항호르몬제, 항섬유화제, 방사선요법, 방사선요법제, 항신생물제, 및 항증식제로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 케모카인 및/또는 화학유인 수용체의 길항제이고, 이는 CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CCR12, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, C3aR, 및/또는 C5aR를 포함하나, 이로 제한되지 않는다. 케모카인 및/또는 화학유인 수용체 길항제는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 WO2007/002667, WO2007/002293, WO/2003/105853, WO/2007/022257, WO/2007/059108, WO/2007/044804, WO2007/115232, WO2007/115231, WO2008/147815, WO2010/030815, WO2010/075257, WO2011/163640, WO2010/054006, WO2010/051561, WO2011/035332, WO2013/082490, WO2013/082429, WO2014/085490, WO2014/100735, WO2014/089495, WO2015/084842, WO2016/187393, WO2017/127409, WO 2017/087607, WO2017/087610, WO2017/176620, WO2018/222598, WO2018/222601, WO2013/130811, WO2006/076644, WO2008/008431, WO2009/038847, WO2008/008375, WO2008/008374, WO2008/010934, WO2009/009740, WO2005/112925, WO2005/112916, WO2005/113513, WO2004/085384, WO2004/046092에 기술되어 있다. 케모카인 및/또는 화학유인 수용체 길항제는 또한 CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX3587, CCX3624, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, CCX168-M1, CCX3022 및/또는 CCX3384를 포함한다.

[0134] [0092] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 감염성 질환을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 감염성 질환은 HIV, 인플루엔자, 헤르페스, 지아르디아(Giardia), 말라리아, 리슈마니아(Leishmania), 간염(A형, B형, C형) 바이러스에 의한 병원성 감염, 헤르페스 바이러스(예를 들어, VZV, HSV-I, HAV- 6, HSV-II 및 CMV, 엡스타인 바르 바이러스(Epstein Barr virus)), 아테노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 라이노바이러스, 콕사키 바이러스, 코노바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 볼거리 바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파보바이러스, 우두 바이러스, HTLV 바이러스, 멧기열 바이러스, 유두종 바이러스, 연속종 바이러스, 소아마비 바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 및 아르보바이러스성 뇌염 바이러스에 의한 병원성 감염, 클라미디아(chlamydia)균, 리케차(rickettsial)균, 마이코박테리아, 포도상구균, 연

쇄상구균, 폐렴구균, 수막구균, 및 구균, 클렙시엘라(klebsiella)균, 프로테우스(proteus)균, 세라티아(serratia)균, 슈도모나스(pseudomonas)균, 대장균, 레지오넬라(legionella)균, 디프테리아(diphtheria)균, 살모넬라(salmonella)균, 바실러스(bacilli)균, 콜레라(cholera)균, 파상풍(tetanus)균, 보툴리눔 식중독(botulism)균, 탄저 anthrax)균, 페스트(plague)균, 렙토스피라증(leptospirosis)균 및 라임병균에 의한 병원성 감염, 진균 칸디다(Candida)(알비칸스(albicans), 크루세이(krusei), 글라브라타(glabrata), 트로피컬리스(tropicalis) 등), 크립토코커스 네오포르만스(Cryptococcus neoformans), 아스페르길루스(Aspergillus)(후미가투스(fumigatus), 니제르(niger) 등), 무코랄레스 속(Genus Mucorales)(뮤코르(mucor), 압시디아(absidia), 리조푸스(rhizophus)), 스포로트릭스 쉐키이(Sporothrix schenckii), 블라스토마이세스 실리엔코시시스(Blastomyces dermatitidis), 파라코시디오이데스 브라질리엔시스(Paracoccidioides brasiliensis), 코시디오이데스 이미티스(Coccidioides immitis) 및 히스토플라스마 캡슐라툼(Histoplasma capsulatum)에 의한 병원성 감염, 및 기생충 엔타모에바 히스토리티카(Entamoeba histolytica), 발란티디움 콜리(Balantidium coli), 나에글레리아포우레리(Naegleriafowleri), 아칸타모에바 sp.(Acanthamoeba sp.), 키아르디아 람비아(Giardia lamblia), 크립토스포리디움 sp.(Cryptosporidium sp.), 뉴모시스티스 카리니(Pneumocystis carinii), 플라스모디움 비박스(Plasmodium vivax), 바베시아 마이크로티(Babesia microti), 트리파노소마 브루세이(Trypanosoma brucei), 트리파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi), 리슈마니아 도노바니(Leishmania donovani), 톡소플라스마 곤디(Toxoplasma gondi), 님포스트롱길루스 브라질리엔시스(Nippostrongylus brasiliensis)에 의한 병원성 감염을 포함하나, 이로 제한되지 않는다.

[0135] [0093] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 HIV 감염을 억제하거나, AIDS 진행을 지연시키거나, HIV 바이러스 저장소를 고갈시키거나, 증상 또는 HIV 감염 및 AIDS의 중증도를 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0136] [0094] 본 개시의 화합물은 대상체에서 암 및 전암성 병태의 치료에 사용될 수 있다.

[0137] [0095] 본원에서 제공되는 치료 방법은 일반적으로 유효량의 본원에서 제공되는 하나 이상의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 적합한 환자는 본원에서 확인된 장애 또는 질환을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운(즉, 예방적 치료) 환자를 포함한다. 본원에 기재된 바와 같은 치료를 위한 전형적인 환자는 포유동물, 특히 영장류, 특히 인간을 포함한다. 다른 적합한 환자는 길들여진 반려 동물, 예를 들어 개, 고양이, 말 등, 또는 가축 동물, 예를 들어 소, 돼지, 양 등을 포함한다.

[0138] [0096] 일반적으로, 본원에 제공된 치료 방법은 환자에게 유효량의 본원에 제공된 하나 이상의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 본 개시의 화합물(들)은 바람직하게는 환자(예를 들어, 인간)에게 정맥내로, 경구로 또는 국소적으로 투여된다. 유효량은 PD-1/PD-L1 상호작용을 조절하기에 충분한 양 및/또는 환자에 의해 제시된 증상을 감소 또는 완화시키기에 충분한 양일 수 있다. 바람직하게는, 투여되는 양은 PD-1/PD-L1 상호작용을 충분히 조절하기에 충분히 높은 화합물(또는 화합물이 프로드러그인 경우에는 이의 활성 대사산물)의 혈장 농도를 산출하기에 충분하다. 치료 요법은 사용된 화합물 및 치료할 특정 상태에 따라 달라질 수 있으며; 대부분의 장애 치료를 위해 1일 4회 이하의 투여 빈도가 바람직하다. 일반적으로, 1일 2회 투여 요법이 보다 바람직하고, 1일 1회 투여가 특히 바람직하다. 그러나, 특정 환자에 대한 특정 용량 수준 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 조합(즉, 환자에게 투여되는 다른 약물) 및 치료 중인 특정 질병의 중증도 뿐만 아니라 처방 의사의 판단을 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 수 있음을 이해해야 한다. 일반적으로 효과적인 치료를 제공하기에 충분한 최소 용량을 사용하는 것이 바람직하다. 환자는 일반적으로 치료되거나 예방되는 상태에 적합한 의학적 또는 수의학적 기준을 사용하여 치료 효과가 모니터링될 수 있다.

[0139] **조합**

[0140] [0097] 본 개시의 화합물 및 다른 약물을 포함하는 병용 의약은 두 성분이 단일 제형에 함유된 조합 제조물로 투여될 수 있거나, 별도의 제형으로 투여될 수 있다. 별도의 제형에 의한 투여는 동시 투여 및 일정 시간 간격을 두고 투여하는 것을 포함한다. 일정 시간 간격을 두고 투여하는 경우, 본 개시의 화합물을 먼저 투여한 후 다른 약물을 투여하거나 다른 약물을 먼저 투여한 후 본 개시의 화합물을 투여할 수 있다. 각 약물의 투여 방법은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0141] [0098] 다른 약물의 투여량은 임상적으로 사용된 투여량을 기준으로 적절하게 선택될 수 있다. 본 발명의 화합물과 다른 약물의 컴파운드 비율은 투여되는 대상체의 연령 및 체중, 투여 방법, 투여 시간, 치료되어야 하는 장애, 증상 및 이들의 조합에 따라 적절히 선택될 수 있다. 예를 들어, 다른 약물은 본 개시의 화합물 1 질량부를 기준으로 하여 0.01 내지 100 질량부의 양으로 사용될 수 있다. 다른 약물은 2종 이상의 임의 약물을 적절한

비율로 조합한 것일 수 있다.

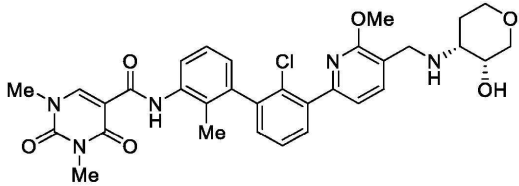
- [0142] [0099] 본원에 기재된 화합물은 항미생물제, 항바이러스제, 세포독성제, 유전자 발현 조절제, 화학요법제, 항암제, 항혈관신생제, 면역치료제, 항호르몬제, 항섬유증제, 방사선요법, 방사선치료제, 항신생물제, 및 항증식제와 같은 하나 이상의 치료제와 함께 사용되거나 조합될 수 있다. 이들 치료제는 화합물, 항체, 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 형태일 수 있다.
- [0143] [0100] 본원에 기재된 화합물은 치료 항체, 이중특이성 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질(예를 들어, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab 유도체), 항체-약물 컨주게이트(ADC), 바이러스, 종양 용해성 바이러스, 유전자 변형체 또는 에디터(editor), 예를 들어 CRISPR(CRISPR Cas9 포함), 징크 핑거 뉴클레아제 또는 합성 뉴클레아제(TALEN), CAR(키메라 항원 수용체) T-세포 면역치료제, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상과 함께 사용되거나 조합될 수 있다.
- [0144] [0101] 화학요법제의 예로는 알킬화제, 니트로소우레아제, 항대사제, 항암 항생제, 식물성 알칼로이드, 토포이소머라제 억제제, 호르몬 약물, 호르몬 길항제, 아로마타제 억제제, P-당단백질 억제제, 백금 복합체 유도체, 다른 면역치료제 및 다른 항암제가 포함된다.
- [0145] [0102] 본원에 기술된 화합물은 암 치료 보조제, 예를 들어 백혈구감소증(호중구 감소증) 치료 약물, 혈소판감소증 치료 약물, 항구토제 및 암 통증 중재 약물과 병용하여 또는 혼합물 형태로 함께 사용되거나 조합될 수 있다.
- [0146] [0103] 본원에 기재된 화합물은 키나제 억제제와 함께 사용되거나 조합될 수 있다.
- [0147] [0104] 일 구현예에서, 본 개시의 화합물은 다른 면역조절제 및/또는 강화제와 병용하여 또는 혼합물 형태로 함께 사용될 수 있다. 면역조절제의 예는 다양한 사이토카인, 백신 및 보조제를 포함한다. 면역 반응을 자극하는 이러한 사이토카인, 백신 및 보조제의 예에는 GM-CSF, M-CSF, G-CSF, 인터페론- α , 베타 또는 감마, IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, 폴리(I:C) 및 CPG를 포함한, 이로 제한되지 않는다. 강화제는 사이클로포스파미드 및 사이클로포스파미드의 유사체, 항-TGF 및 이마티닙(imatinib)(Gleevac), 유사분열 억제제, 예를 들어 파클리탁셀, 수니티닙(Sunitinib)(Sutent) 또는 다른 항혈관신생제, 아로마타제 억제제, 예를 들어 레트로졸, A2a 아데노신 수용체(A2AR) 길항제, 혈관신생 억제제, 안트라사이클린, 옥살리플라틴, 독소루비신, TLR4 길항제, 및 IL-18 길항제를 포함한다.
- [0148] [0105] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, ChemR23, C5aR, C5a, 및 C5 중 하나 이상의 조절제와 함께 사용되거나 조합될 수 있다. 일부 구현예에서, 조절제는 길항제이다.
- [0149] [0106] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 예를 들어, WO2007/002667, WO2007/002293, WO/2003/105853, WO/2007/022257, WO/2007/059108, WO/2007/044804, WO2007/115232, WO2007/115231, WO2008/147815, WO2010/030815, WO2010/075257, WO2011/163640, WO2010/054006, WO2010/051561, WO2011/035332, WO2013/082490, WO2013/082429, WO2014/085490, WO2014/100735, WO2014/089495, WO2015/084842, WO2016/187393, WO2017/127409, WO 2017/087607, WO2017/087610, WO2017/176620, WO2018/222598, WO2018/222601, WO2013/130811, WO2006/076644, WO2008/008431, WO2009/038847, WO2008/008375, WO2008/008374, WO2008/010934, WO2009/009740, WO2005/112925, WO2005/112916, WO2005/113513, WO2004/085384, WO2004/046092에 기술된 하나 이상의 케모카인 및/또는 화학유인 수용체 길항제와 함께 사용되거나 조합될 수 있다. 본 개시에 유용한 케모카인 및/또는 화학유인 수용체 길항제는 또한 CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX3587, CCX3624, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, CCX168-M1, CCX3022 및/또는 CCX3384를 포함한다.

[0150] **투여량**

[0107] 1일 체중 1 kg당 약 0.1 mg 내지 약 140 mg 정도의 투여량 수준이 PD-1/PD-L1 상호작용을 포함하는 상태의 치료 또는 예방에 유용하다(1일 인간 환자당 약 0.5 mg 내지 약 7 g). 단일 투여 형태를 생성하기 위해, 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 투여 단위 형태는 일반적으로 약 1 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유할 것이다. 경구, 경피, 정맥내 또는 피하 투여되는 화합물의 경우, 5 ng(나노그램)/mL-10 μ g(마이크로그램)/mL 혈청의 혈청 농도를 달성하기에 충분한 양의 화합물을 투여하는 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 20 ng-1 μ g/ml 혈청의 혈청 농도를 달성하기에 충분한 화합물을 투여해야 하며, 가장 바람직하게는 50 ng/ml-200 ng/ml 혈청의 혈청 농도를 달성하기에 충분한 화

합물을 투여해야 한다. 활막으로의 직접 주사(관절염 치료용)의 경우, 약 1 마이크로몰의 국소 농도를 달성하기에 충분한 화합물을 투여해야 한다.

- [0152] [0108] 투여 빈도는 또한 사용된 화합물 및 치료되는 특정 질병에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 대부분의 장애의 치료를 위해, 1일 4회, 1일 3회 이하의 투여 요법이 바람직하고, 1일 1회 또는 1일 2회의 투여 요법이 특히 바람직하다. 그러나, 특정 환자에 대한 특정 용량 수준 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 조합(즉, 환자에게 투여되는 다른 약물) 및 치료 중인 특정 질병의 중증도를 포함하는 다양한 요인, 및 처방 의사의 판단을 포함하는 다른 요인에 따라 달라질 수 있음을 이해해야 한다.
- [0153] [0109] 본 개시의 또 다른 양태에서, 본 개시의 화합물은 다양한 비-약학적 시험관내 및 생체내 적용에 사용될 수 있다. 본 개시의 화합물은 또한 PD-1/PD-L1 상호작용 활성에 대한 검정에서 양성 대조군으로서, 즉 PD-1 및/또는 PD-L1에 결합하는 후보 작용제의 능력을 결정하기 위한 표준으로서, 또는 양전자 방출 단층 촬영(positron emission tomography)(PET) 이미징 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(single photon emission computerized tomography)(SPECT)을 위한 방사성 트레이서(radiotracer)로서 사용될 수 있다.
- [0154] [0110] 또한, 본 개시의 범위 내에는 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 사용 설명서를 포함하는 키트가 있다. 키트는 적어도 하나의 추가 시약을 추가로 포함할 수 있다. 키트는 통상적으로 키트 내용물의 의도된 용도를 나타내는 라벨을 포함한다. 용어 라벨은 키트에 또는 키트와 함께 제공되거나 달리 키트와 함께 제공되는 임의의 기록 또는 기록된 자료를 포함한다.
- [0155] **실시에**
- [0156] [0111] 하기 실시예는 화학식 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 포함하는 본 개시의 화합물을 제조하는 다양한 방법을 예시한다. 다음 실시예는 예시하기 위해 제공되지만, 청구된 개시를 제한하지 않는다.
- [0157] [0112] 하기에 사용된 시약 및 용매는 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wisconsin, USA)와 같은 상업적 공급원으로부터 얻을 수 있다. ¹H-NMR 스펙트럼은 Varian Mercury 400MHz NMR 분광계에서 기록되었다. 중요한 피크는 TMS에 대해 제공되며 다중도(s, 싱글렛, d, 더블렛, t, 트리플렛, q, 쿼테트, m, 멀티플렛) 및 양성자 수의 순서로 표로 나타나 있다. 질량 분석 결과는 전하에 대한 질량의 비율로 보고된다. 실시예에서, 단일 m/z 값은 가장 일반적인 원자 동위원소를 포함하는 M+H(또는 언급된 바와 같이, M-H) 이온에 대해 보고된다. 동위원소 패턴은 모든 경우에 예상되는 화학식에 상응한다. 전자분무 이온화(Electrospray ionization)(ESI) 질량 분석은 샘플 전달을 위해 HP1100 HPLC를 사용하여 Hewlett-Packard MSD 전자분무 질량 분석계에서 수행되었다. 일반적으로 분석물은 메탄올 또는 CH₃CN에 0.1 mg/mL로 용해되었고, 1 마이크로리터에 전달 용매가 주입되어 100에서 1000 달톤까지 스캔되는 질량 분석계에 주입되었다. 모든 화합물은 전달 용매로서 1% 포름산이 포함된 아세트ونی트릴/물을 사용하여 양성 또는 음성 ESI 모드로 분석될 수 있었다.
- [0158] [0113] 하기 약어가 실시예 및 본 개시의 설명 전반에 걸쳐 사용된다: TLC는 박층 크로마토그래피를 의미한다.
- [0159] [0114] 본 개시의 범위 내의 화합물은 당업자에게 공지된 다양한 반응을 사용하여 하기에 기술된 바와 같이 합성될 수 있다. 당업자는 또한 본 개시의 표적 화합물을 합성하기 위해 대안적 방법이 사용될 수 있고, 이 문서의 본문 내에 기술된 접근법이 완전하지 않지만 관심 화합물에 대해 광범위하게 적용 가능하고 실용적인 경로를 제공한다는 것을 인식할 것이다.
- [0160] [0115] 이 특허에서 청구된 특정 분자는 상이한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 특정 거울상이성질체가 명시되지 않는 한 이들 화합물의 이러한 모든 변형체가 청구된다.
- [0161] [0116] 이 본문에서 주요 화합물을 합성하는 데 사용된 실험 절차에 대한 상세한 설명은 분자를 식별하는 물리적 데이터 및 그와 관련된 구조적 묘사로 기술되는 분자로 이어진다.
- [0162] [0117] 당업자는 또한 유기 화학의 표준 후처리 절차 동안 산 및 염기가 빈번하게 사용된다는 것을 인식할 것이다. 또 화합물의 염은 이 특허에 기술된 실험 절차 동안, 필요한 고유 산도 또는 염기도를 보유하는 경우 때때로 생성된다.
- [0163] **실시예 1: N-(2'-클로로-3'-(5-((((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드**



[0164]

[0165]

[0118] 단계 a: p-디옥산(40 mL) 및 DI H₂O(6 mL) 중 1,3-디메틸-N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(3.6 g, 9.0 mmol), 1,3-디브로모-2-클로로벤젠(6.9 g, 25.5 mmol), 및 K₂CO₃(3.8 g, 27.5 mmol)의 혼합물에 디클로로메탄을 갖는 Pd(dppf)Cl₂ 착물(912 mg, 1.12 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N₂ 하, 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 함유물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(3'-브로모-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. MS: C₂₀H₁₈BrC₁N₃O₃ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 462.0, 실측치 462.0.

[0166]

[0119] 단계 b: p-디옥산(18 mL) 중 N-(3'-브로모-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(1.4 g, 3.03 mmol), 피나콜 디보란(1.0 g, 3.94 mmol), 및 KOAc(1.2 g, 10.2 mmol)의 혼합물에 디클로로메탄을 갖는 Pd(dppf)Cl₂ 착물(350 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고(N₂), N₂ 하, 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 함유물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-2-메틸-3'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. MS: C₂₆H₃₀BC₁N₃O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 510.2, 실측치 510.1.

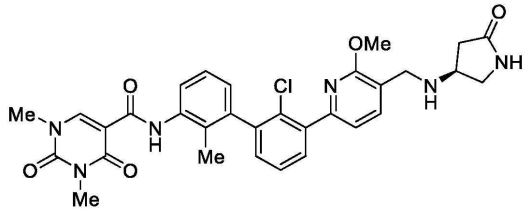
[0167]

[0120] 단계 c: p-디옥산(10 mL) 및 DI H₂O(2 mL) 중 N-(2'-클로로-2-메틸-3'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(400 mg, 0.78 mmol), 6-클로로-2-메톡시니코틴알데하이드(200 mg, 1.17 mmol), 및 K₂CO₃(350 mg, 2.53 mmol)의 혼합물에 디클로로메탄을 갖는 Pd(dppf)Cl₂ 착물(70 mg, 0.086 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N₂ 하, 95°C에서 2시간 동안 교반하였다. 함유물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. MS: C₂₇H₂₄C₁N₄O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 519.1, 실측치 519.1.

[0168]

[0121] 단계 d: 디클로로에탄(2 mL) 및 에탄올(1 mL) 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(40 mg, 0.077 mmol) 및 (3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-피란-3-올 하이드로클로라이드(24 mg, 0.154 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(2 방울)을 첨가하고, 이후에, 아세트산(2 방울)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하고, 이후에, 0°C까지 냉각시키고, NaBH₃CN(10 mg, 0.154 mmol)을 서서히 첨가하였다. 함유물을 0°C에서 10분 동안 교반하고, 여과하고, 이후에, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.18 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 3H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.11 - 3.93 (m, 6H), 3.61 - 3.36 (m, 10H), 2.13 (s, 4H), 1.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H). MS: C₃₂H₃₄C₁N₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 620.2, 실측치 620.2.

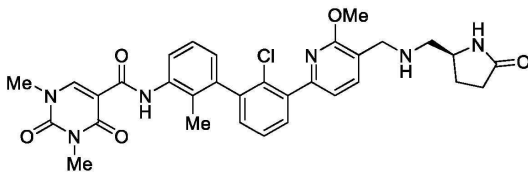
[0169] 실시예 2: (S)-N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-3-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0170]

[0171] [0122] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (4S)-4-아미노피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 요망되는 생성물 (S)-N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-3-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.17 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.24 (tt, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 3.87 (dd, J = 11.7, 7.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.31 (p, J = 1.6 Hz, 11H), 2.90 (dd, J = 17.8, 8.8 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 17.8, 4.7 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H). MS: C₃₁H₃₁ClN₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 603.2, 실측치 603.2.

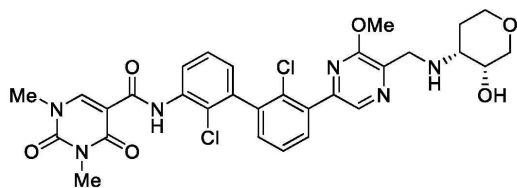
[0172] 실시예 3: (S)-N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0173]

[0174] [0123] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-아미노메틸피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 요망되는 생성물 (S)-N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 3H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 4H), 3.55 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.39 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.92 (q, J = 7.5 Hz, 1H). MS: C₃₂H₃₃ClN₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 617.2, 실측치 617.2.

[0175] 실시예 4: N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

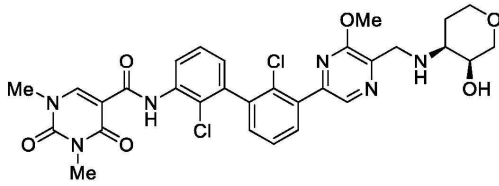


[0176]

[0177] [0124] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여

N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-피란-3-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 요망되는 생성물 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 20.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.10 - 3.95 (m, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 5H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H). MS: C₃₀H₃₀Cl₂N₆O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 641.2, 실측치 641.1.

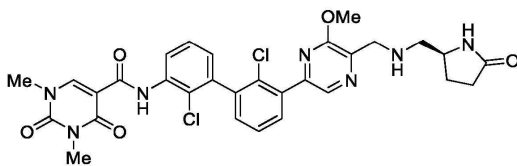
[0178] 실시예 5: N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((3S,4S)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0179]

[0125] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (3S,4S)-4-아미노테트라하이드로-2H-피란-3-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 요망되는 생성물 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((3S,4S)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.10 - 3.96 (m, 3H), 3.62 - 3.56 (m, 5H), 3.50 - 3.47 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1H). MS: C₃₀H₃₀Cl₂N₆O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 641.2, 실측치 641.0.

[0181] 실시예 6: (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

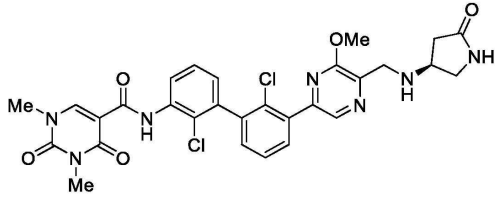


[0182]

[0126] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-아미노메틸피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 요망되는 생성물 (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.67 (s, 1H), 8.59 - 8.52 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 1.1 Hz, 4H), 3.56 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.41 - 3.29 (m, 6H), 2.50 - 2.34 (m, 3H), 1.97 (q, J = 10.0 Hz, 1H). MS: C₃₀H₂₉Cl₂N₇O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 638.1, 실측치 638.0.

[0184] 실시예 7: (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-3-일)아미노)메틸)피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



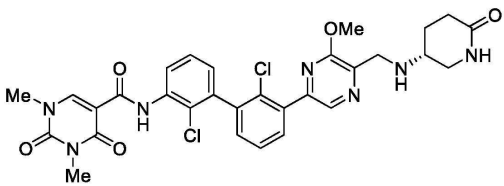
[0185]

[0186]

[0127] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-4-아미노피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 요망되는 생성물 (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-((5-옥소피롤리딘-3-일)아미노)메틸)피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 18.5, 6.6 Hz, 1H). MS: C₂₉H₂₇Cl₂N₇O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 624.2, 실측치 624.0.

[0187]

실시예 8: (R)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-((6-옥소피페리딘-3-일)아미노)메틸)피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



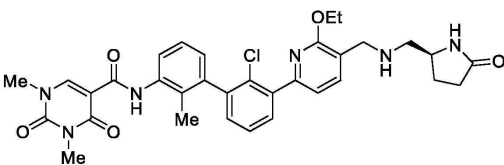
[0188]

[0189]

[0128] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (R)-5-아미노피페리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 요망되는 생성물 (R)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-((6-옥소피페리딘-3-일)아미노)메틸)피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.88 - 3.73 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H). MS: C₂₉H₂₇Cl₂N₇O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 638.2, 실측치 638.0.

[0190]

실시예 9: (S)-N-(2'-클로로-3'-(6-에톡시-5-((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



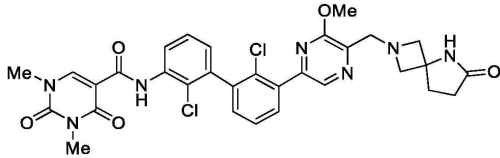
[0191]

[0192]

[0129] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(6-에톡시-5-포르밀피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-(5-옥소피롤리딘-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 요망되는 생성물 (S)-N-(2'-클로로-3'-(6-에톡시

-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-
 디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.93 (d, J
 = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m,
 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 6.8, 5.6, 2.8 Hz, 3H), 7.02
 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 33.5 Hz, 3H), 3.58 (d, J = 2.1 Hz, 3H),
 3.44 (s, 3H), 3.20 - 3.00 (m, 2H), 2.34 (s, 4H), 2.16 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.73 (s, 1H), 1.40 (t, J =
 7.0 Hz, 3H). MS: C₃₃H₃₆ClN₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 631.2, 실측치 631.2.

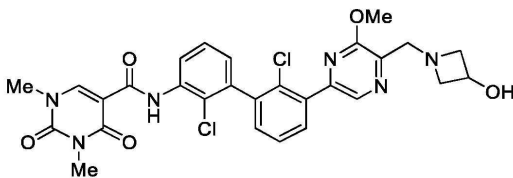
[0193] 실시예 10: N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-((6-옥소-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)메틸)피라진-2-일)-
 [1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0194]

[0130] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피라진-
 2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 2,5-디
 아자스피로[3.4]옥탄-6-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하
 여 요망되는 생성물 N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-((6-옥소-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)메틸)피라진-
 2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였
 다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.58 - 8.48 (m, 2H), 7.70 (d, J
 = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 4.75 (s, 2H),
 4.63 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.12 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.56 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.39 (d, J = 1.1 Hz,
 3H), 3.35 - 3.29 (m, 3H), 2.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H). MS: C₃₁H₃₀Cl₂N₇O₅ [M+H]⁺에
 대한 (ES) m/z 650.2, 실측치 650.0.

[0196] 실시예 11: N-(2,2'-디클로로-3'-(5-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)-6-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페
 닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

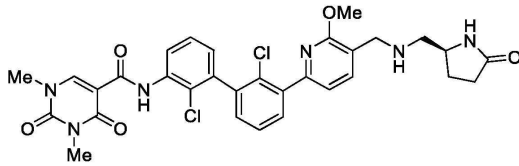


[0197]

[0131] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피라진-
 2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 아제티
 딘-3-올로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-((3-하이드
 록시아제티딘-1-일)메틸)-6-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라
 하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56
 - 8.50 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.11
 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.81 - 4.63 (m, 3H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 4.12 (m, 5H), 4.06 - 4.03 (m,
 1H), 3.56 (s, 3H), 3.35 (m, 3H). MS: C₂₈H₂₇Cl₂N₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 597.1, 실측치 597.0.

[0199] 실시예 12: N-(2,2'-디클로로-3'-(5-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페
 닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

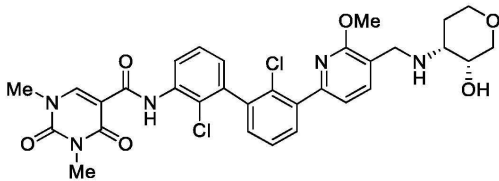
[0206] 실시예 14: (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0207]

[0135] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-(아미노메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.14 - 4.01 (m, 4H), 3.56 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.39 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 2.40 (dd, J = 11.8, 11.1 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 6.9 Hz, 1H). MS: C₃₁H₃₁Cl₂N₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 637.2, 실측치 637.2.

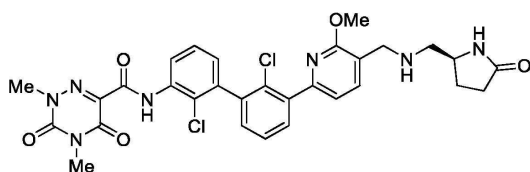
[0209] 실시예 15: N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0210]

[0136] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-피란-3-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 4.35 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 6H), 3.62 - 3.42 (m, 6H), 3.39 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.03 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 12.7 Hz, 1H). MS: C₃₁H₃₂Cl₂N₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 640.2, 실측치 640.5.

[0212] 실시예 16: (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2,4-디메틸-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카복사미드



[0213]

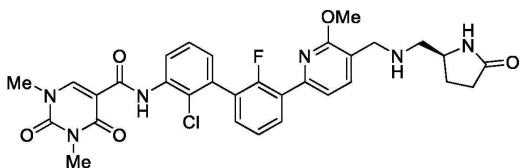
[0137] 단계 a: DMF(3 mL) 중 2,4-디메틸-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카복실산(200 mg, 1.1 mmol), 2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(350 mg, 1.4 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.35 mL, 2.0 mmol)의 혼합물에 (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로

[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(600 mg, 1.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1.5 시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 물에 첨가하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 중에서 건조시켜 N-(2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,4-디메틸-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.32 (s, 12H).

[0215] [0138] 단계 b: 디옥산(4 mL) 중 N-(2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,4-디메틸-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카복사미드(100 mg, 0.24 mmol), 6-(3-브로모-2-클로로페닐)-2-메톡시니코틴알데하이드(70 mg, 0.21 mmol), 및 2 M K₂CO₃(1 mL, 2 mmol)의 혼합물에 DCM을 갖는 Pd(dppf)Cl₂ 착물(39 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N₂ 하, 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 함유물을 EtOAc 및 물로 희석하고, 유기상을 수집하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2,4-디메틸-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카복사미드를 수득하였다. MS: C₂₅H₂₀Cl₂N₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 640.1, 실측치 639.7.

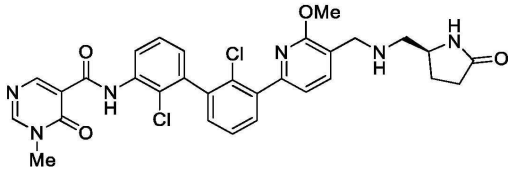
[0216] [0139] 단계 c: DCM 중 20%(v/v) MeOH 중 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2,4-디메틸-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카복사미드(94 mg, 0.17 mmol) 및 (S)-5-아미노메틸피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드(51 mg, 0.34 mmol)의 혼합물에 Et₃N(47 μl, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, Na(OAc)₃BH(116 mg, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 25분 동안 교반 후에, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 디옥산, MeCN, 물 및 TFA 중에 용해하고, 이후에, 여과하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2,4-디메틸-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-6-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.68 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.48 - 2.34 (m, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 1H). MS: C₃₀H₃₀Cl₂N₇O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 638.2, 실측치 638.5.

[0217] 실시예 17: (S)-N-(2-클로로-2'-플루오로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0218] [0219] [0140] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2-클로로-2'-플루오로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-아미노메틸피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2-클로로-2'-플루오로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 2.52 - 2.28 (m, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 1H). MS: C₃₁H₃₁ClFNO₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 621.2, 실측치 621.5.

[0220] 실시예 18: (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-카복사미드



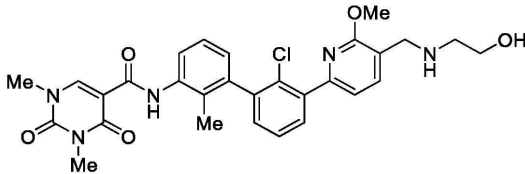
[0221]

[0222]

[0141] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-(아미노메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.94 - 11.89 (m, 1H), 8.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 - 8.55 (m, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.35 (m, 4H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.13 - 3.99 (m, 4H), 3.65 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.29 (d, J = 19.8 Hz, 3H), 2.49 - 2.32 (m, 3H), 1.92 (m, 1H). MS: C₃₀H₂₉Cl₂N₆O₄ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 607.2, 실측치 607.1.

[0223]

실시예 19: N-(2'-클로로-3'-(5-(((2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



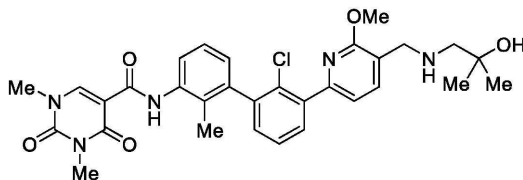
[0224]

[0225]

[0142] DCM(2 mL) 중 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(50 mg, 0.096 mmol), 2-아미노에탄-1-올(40 mg, 0.65 mmol) 및 AcOH(50 mg, 0.83 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NaBH(OAc)₃(61 mg, 0.29 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응을 포화 수성 NaHCO₃으로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-(((2-하이드록시-2-메틸프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.20 (d, J = 4.8, 4.8 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H). MS: C₂₉H₃₁ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 564.2, 실측치 564.5.

[0226]

실시예 20: N-(2'-클로로-3'-(5-(((2-하이드록시-2-메틸프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



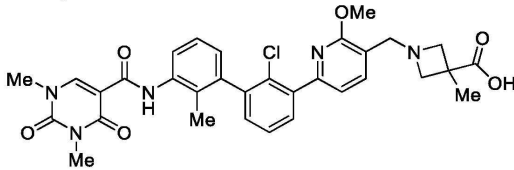
[0227]

[0228]

[0143] DCM(2 mL) 중 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(50 mg, 0.096 mmol), 1-아미노-2-메틸프로판-2-올(50 mg, 0.56 mmol) 및 AcOH(50 mg, 0.83 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NaBH(OAc)₃(70 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 반응을 포화 수성 NaHCO₃으로 켄칭하고, DCM으로 추출

하였다. 유기층을 분리하고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-(((2-하이드록시-2-메틸프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.30 (s, 6H). MS: C₃₁H₃₅ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 592.2, 실측치 592.5.

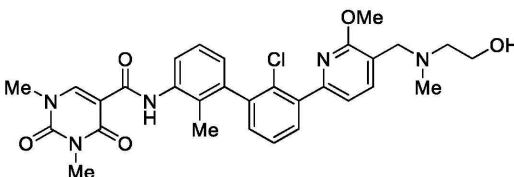
[0229] 실시예 21: 1-((6-(2-클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3-메틸아제티딘-3-카복실산



[0230]

[0144] DMF(1 mL) 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(50 mg, 0.096 mmol), 3-메틸아제티딘-3-카복실산(30 mg, 0.26 mmol) 및 AcOH(30 mg, 0.50 mmol)의 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NaBH(OAc)₃(70 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 30분 동안 교반 후에, 반응을 2 방울의 물로 켄칭하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 1-((6-(2-클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3-메틸아제티딘-3-카복실산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.16 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.13 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.61 (s, 3H). MS: C₃₂H₃₃ClN₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 618.2, 실측치 618.6.

[0232] 실시예 22: N-(2'-클로로-3'-(5-(((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

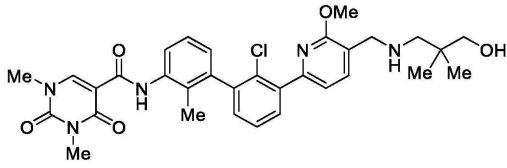


[0233]

[0145] DCM(2 mL) 및 EtOH(1 mL) 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(50 mg, 0.096 mmol), 2-(메틸아미노)에탄-1-올(40 mg, 0.53 mmol) 및 AcOH(30 mg, 0.50 mmol)의 혼합물을 60°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, NaBH₃CN(25 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 30분 동안 교반 후, 반응을 1 방울의 물로 켄칭하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-(((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.14 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.12

(s, 3H). MS: C₃₀H₃₃ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 578.2, 실측치 578.5.

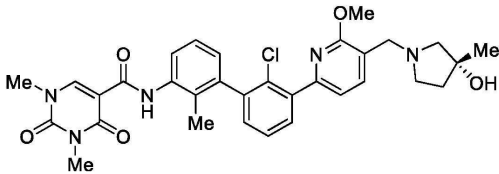
[0235] 실시예 23: N-(2'-클로로-3'-(5-((3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0236]

[0237] [0146] 화합물을 실시예 1과 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 3-아미노-2,2-디메틸프로판-1-올로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-((3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.94 (s, 6H). MS: C₃₂H₃₇ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 606.2, 실측치 606.6.

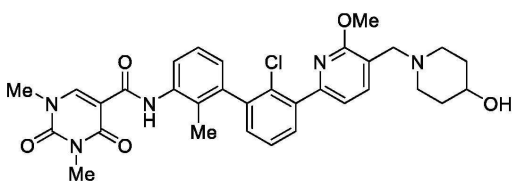
[0238] 실시예 24: (R)-N-(2'-클로로-3'-(5-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0239]

[0240] [0147] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (3R)-3-메틸피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-N-(2'-클로로-3'-(5-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.37 (s, 3H). MS: C₃₂H₃₅ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 604.2, 실측치 604.5.

[0241] 실시예 25: N-(2'-클로로-3'-(5-((4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

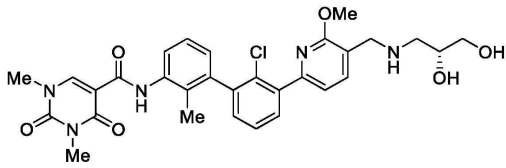


[0242]

[0243] [0148] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-

1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 피페리딘-4-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-((4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.50 - 3.45 (m, 6H), 3.27 (s, 3H), 2.73 - 2.69 (m, 2H), 2.14 - 2.09 (m, 5H), 1.74 - 1.70 (m, 2H), 1.47 - 1.37 (m, 2H). MS: C₃₂H₃₅ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 604.2, 실측치 604.5.

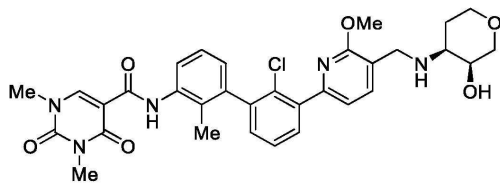
[0244] 실시예 26: (R)-N-(2'-클로로-3'-(5-(((2,3-디하이드록시프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0245]

[0149] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (R)-3-아미노-1,2-프로판디올로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-N-(2'-클로로-3'-(5-(((2,3-디하이드록시프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.14 (s, 3H). MS: C₃₀H₃₃ClN₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 594.2, 실측치 594.3.

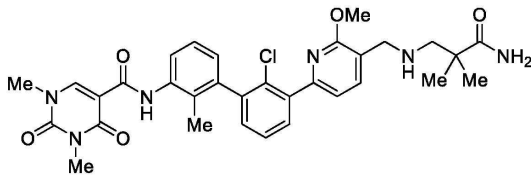
[0247] 실시예 27: N-(2'-클로로-3'-(5-(((3S,4S)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0248]

[0150] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (3S,4S)-4-아미노테트라하이드로-2H-피란-3-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-(((3S,4S)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.07 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79 - 3.61 (m, 5H), 3.55 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 1H). MS: C₃₂H₃₄ClN₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 620.2, 실측치 620.2.

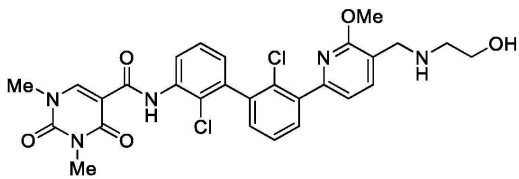
[0250] 실시예 28: N-(3'-(5-(((3-아미노-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0251]

[0252] [0151] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 3-아미노-2,2-디메틸프로판아미드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(3'-(5-(((3-아미노-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.35 (s, 6H). MS: C₃₂H₃₆ClN₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 619.2, 실측치 619.5.

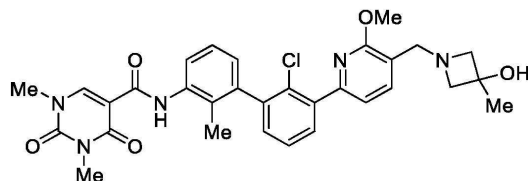
[0253] 실시예 29: N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0254]

[0255] [0152] DCM(1.5 mL) 및 EtOH(0.75 mL) 중 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(42 mg, 0.078 mmol), 2-아미노에탄-1-올(15 mg, 0.25 mmol) 및 AcOH(32 mg, 0.53 mmol)의 혼합물을 60°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, NaBH₃CN(25 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 15분 동안 교반 후, 반응을 1 방울의 물로 켄칭하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 - 8.50 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (t, J = 5.2 Hz, 2H). MS: C₂₈H₂₈Cl₂N₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 584.1, 실측치 584.4.

[0256] 실시예 30: N-(2'-클로로-3'-(5-(((3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

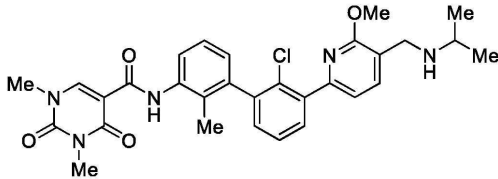


[0257]

[0258] [0153] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-

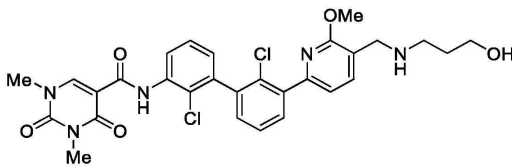
1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 3-메틸아제티딘-3-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-((3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.43 - 7.21 (m, 4H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.44 (m, 5H), 3.19 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). MS: C₃₁H₃₃ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 590.2, 실측치 590.5.

[0259] 실시예 31: N-(2'-클로로-3'-(5-((이소프로필아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



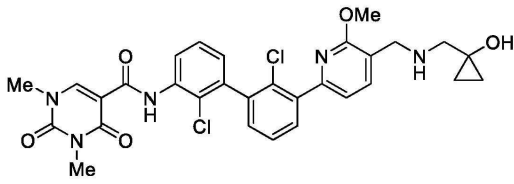
[0260] [0261] [0154] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 이소프로필아민 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-((이소프로필아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.01 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 6H). MS: C₃₀H₃₃ClN₅O₄ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 562.2, 실측치 562.5.

[0262] 실시예 32: N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((3-하이드록시프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0263] [0264] [0155] DCM(1.5 mL) 및 EtOH(0.5 mL) 중 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(42 mg, 0.078 mmol), 1-(아미노메틸)사이클로프로판-1-올(40 mg, 0.46 mmol) 및 AcOH(32 mg, 0.53 mmol)의 혼합물을 60°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 함유물을 0°C까지 냉각시키고, NaBH₃CN(25 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반 후, 반응을 1 방울의 물로 킨칭 하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((3-하이드록시프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 - 8.50 (m, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.74 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H). MS: C₂₉H₃₀Cl₂N₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 598.2, 실측치 598.2.

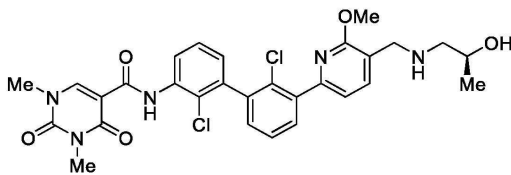
[0265] 실시예 33: N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((1-하이드록시사이클로프로필)메틸)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0266]

[0267] [0156] DCM(1.5 mL) 및 EtOH(0.5 mL) 중 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(42 mg, 0.078 mmol), 1-(아미노메틸)사이클로프로판-1-올(40 mg, 0.46 mmol) 및 AcOH(32 mg, 0.53 mmol)의 혼합물을 60°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 함유물을 0°C까지 냉각시키고, NaBH₃CN(25 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반 후, 반응을 1 방울의 물로 퀵칭 하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((1-하이드록시사이클로프로필)메틸)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 - 8.51 (m, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 0.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.73 (d, J = 6.2 Hz, 2H). MS: C₃₀H₃₀Cl₂N₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 610.2, 실측치 610.1.

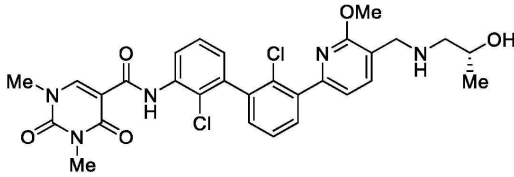
[0268] 실시예 34: (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((2-하이드록시프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0269]

[0270] [0157] DCM(1.5 mL) 및 EtOH(0.5 mL) 중 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(45 mg, 0.083 mmol), (S)-1-아미노프로판-2-올(30 mg, 0.40 mmol) 및 AcOH(27 mg, 0.45 mmol)의 혼합물을 60°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 함유물을 0°C까지 냉각시키고, NaBH₃CN(20 mg, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반 후, 반응을 1 방울의 물로 퀵칭 하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((2-하이드록시프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS: C₂₉H₃₀Cl₂N₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 598.2, 실측치 598.5.

[0271] 실시예 35: (R)-N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((2-하이드록시프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



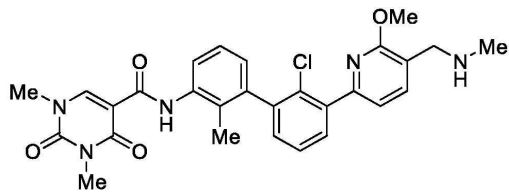
[0272]

[0273]

[0158] DCM(1.5 mL) 및 EtOH(0.5 mL) 중 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(42 mg, 0.078 mmol), (R)-1-아미노프로판-2-올(20 mg, 0.27 mmol) 및 AcOH(27 mg, 0.45 mmol)의 혼합물을 60°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 함유물을 0°C까지 냉각시키고, NaBH₃CN(20 mg, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반 후, 반응을 1 방울의 물로 퀸칭 하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (R)-N-(2,2'-디클로로-3'-(5-((2-하이드록시프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 7.09 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS: C₂₉H₃₀Cl₂N₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 598.2, 실측치 598.5.

[0274]

실시예 36: N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



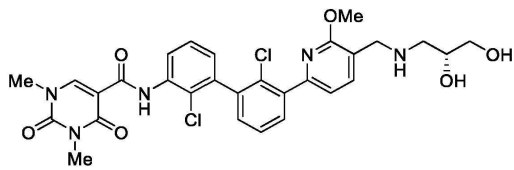
[0275]

[0276]

[0159] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 메틸아민 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). MS: C₂₈H₂₉ClN₅O₄ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 534.2, 실측치 534.1.

[0277]

실시예 37: (R)-N-(2,2'-디클로로-3'-(5-((2,3-디하이드록시프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



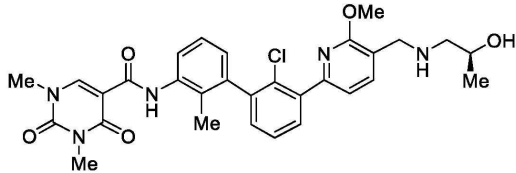
[0278]

[0279]

[0160] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (R)-3-아미노-1,2-프로판디올로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (R)-N-(2,2'-디클로로-3'-(5-((2,3-디하이드록시프로필)아미노)메틸)-6-메

톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H). MS: C₂₉H₃₀C1₂N₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 614.2, 실측치 614.5.

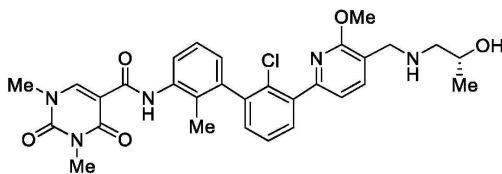
[0280] 실시예 38: (S)-N-(2'-클로로-3'-(5-(((2-하이드록시프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0281]

[0282] [0161] DCM(1.5 mL) 및 EtOH(0.5 mL) 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(45 mg, 0.086 mmol), (S)-1-아미노프로판-2-올(20 mg, 0.27 mmol) 및 HOAc(27 mg, 0.45 mmol)의 혼합물을 60°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 함유물을 0°C까지 냉각시키고, NaBH₃CN(20 mg, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 10분 동안 교반 후, 반응을 1 방울의 물로 퀸칭하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2'-클로로-3'-(5-(((2-하이드록시프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 13.2, 3.2 Hz, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS: C₃₀H₃₃C1N₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 578.2, 실측치 578.5.

[0283] 실시예 39: (R)-N-(2'-클로로-3'-(5-(((2-하이드록시프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

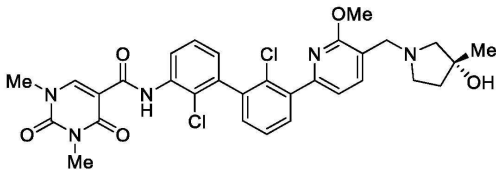


[0284]

[0285] [0162] DCM(1.5 mL) 및 EtOH(0.5 mL) 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(45 mg, 0.086 mmol), (R)-1-아미노프로판-2-올(20 mg, 0.27 mmol) 및 AcOH(27 mg, 0.45 mmol)의 혼합물을 60°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 함유물을 0°C까지 냉각시키고, NaBH₃CN(20 mg, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 10분 동안 교반 후, 반응을 1 방울의 물로 퀸칭하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (R)-N-(2'-클로로-3'-(5-(((2-하이드록시프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS:

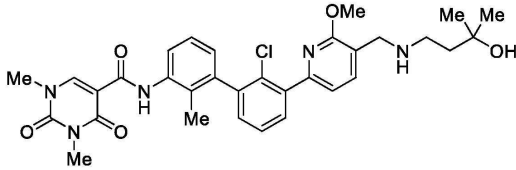
C₃₀H₃₃ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 578.2, 실측치 578.5.

[0286] 실시예 40: (R)-N-(2,2'-디클로로-3'-(5-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



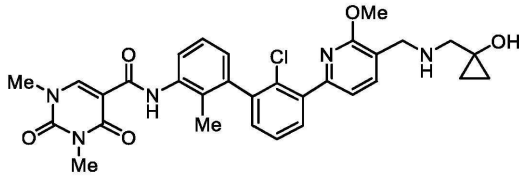
[0287]
[0288] [0163] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (3R)-3-메틸피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-N-(2,2'-디클로로-3'-(5-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47 - 3.36 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.43 (s, 3H). MS: C₃₁H₃₂Cl₂N₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 624.2, 실측치 624.5.

[0289] 실시예 41: N-(2'-클로로-3'-(5-((3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0290]
[0291] [0164] DCM(1.5 mL) 및 EtOH(0.5 mL) 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(50 mg, 0.096 mmol), 4-아미노-2-메틸부탄-2-올(20 mg, 0.19 mmol) 및 AcOH(22 mg, 0.37 mmol)의 혼합물을 60°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 함유물을 0°C까지 냉각시키고, NaBH₃CN(25 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 10분 동안 교반 후, 반응을 1 방울의 물로 쉐킷하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-((3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.18 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H). MS: C₃₂H₃₇ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 606.2, 실측치 606.6.

[0292] 실시예 42: N-(2'-클로로-3'-(5-(((1-하이드록시사이클로프로필)메틸)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



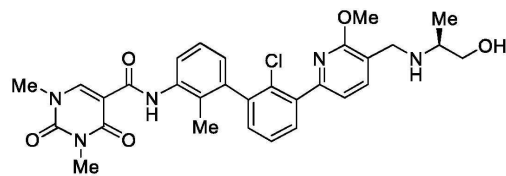
[0293]

[0294]

[0165] DCM(1.5 mL) 및 EtOH(0.5 mL) 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(45 mg, 0.086 mmol), 1-(아미노메틸)사이클로프로판-1-올(25 mg, 0.29 mmol) 및 AcOH(22 mg, 0.37 mmol)의 혼합물을 60°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 함유물을 0°C까지 냉각시키고, NaBH₃CN(25 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 10분 동안 교반 후, 반응을 1 방울의 물로 쉐킹하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-(((1-하이드록시사이클로프로필)메틸)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.17 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 0.91 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 0.73 (dd, J = 6.2, 6.2 Hz, 2H). MS: C₃₁H₃₃ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 590.2, 실측치 590.5.

[0295]

실시예 43: (S)-N-(2'-클로로-3'-(5-(((1-하이드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



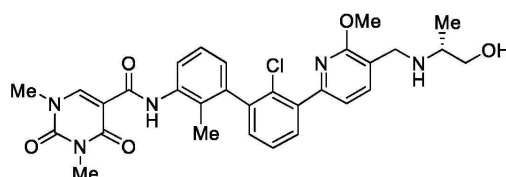
[0296]

[0297]

[0166] DCM(1.5 mL) 및 EtOH(0.5 mL) 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(45 mg, 0.086 mmol), L-알라니놀(30 mg, 0.40 mmol) 및 AcOH(27 mg, 0.45 mmol)의 혼합물을 60°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 함유물을 0°C까지 냉각시키고, NaBH₃CN(30 mg, 0.48 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 15분 동안 교반 후, 반응을 1 방울의 물로 쉐킹하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2'-클로로-3'-(5-(((1-하이드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.14 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS: C₃₀H₃₃ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 578.2, 실측치 578.5.

[0298]

실시예 44: (R)-N-(2'-클로로-3'-(5-(((1-하이드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



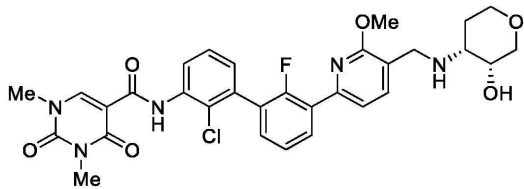
[0299]

[0300]

[0167] DCM(1.5 mL) 및 EtOH(0.5 mL) 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이

페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(45 mg, 0.086 mmol), D-알라니놀(30 mg, 0.40 mmol) 및 AcOH(27 mg, 0.45 mmol)의 혼합물을 60°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 함유물을 0°C까지 냉각시키고, NaBH₃CN(30 mg, 0.48 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 15분 동안 교반 후, 반응을 1 방울의 물로 켜고 하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (R)-N-(2'-클로로-3'-(5-(((1-하이드록시프로판-2-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H). MS: C₃₀H₃₃C₁N₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 578.2, 실측치 578.5.

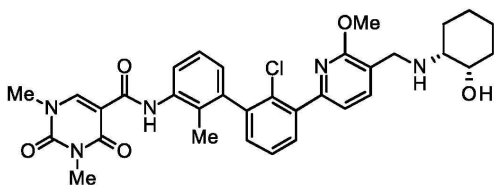
[0301] 실시예 45: N-(2-클로로-2'-플루오로-3'-(5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0302]

[0168] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2-클로로-2'-플루오로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (3R,4R)-4-아미노옥산-3-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2-클로로-2'-플루오로-3'-(5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.37 - 4.21 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.07 - 3.94 (m, 3H), 3.59 - 3.42 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H). MS: C₃₁H₃₂C₁FN₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 624.2, 실측치 624.5.

[0304] 실시예 46: N-(2'-클로로-3'-(5-(((1R,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

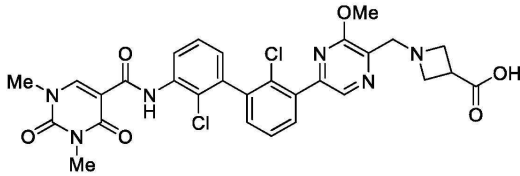


[0305]

[0169] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (1S,2R)-2-아미노사이클로헥산-1-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-(((1R,2S)-2-하이드록시사이클로헥실)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz,

1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.63 - 1.43 (m, 4H), 1.39 - 1.33 (m, 1H), 1.28 - 1.16 (m, 2H). MS: C₃₃H₃₇ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 618.2, 실측치 618.2.

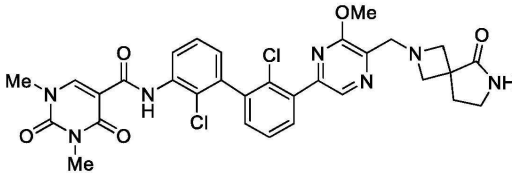
[0307] 실시예 47: 1-((5-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-3-메톡시피라진-2-일)메틸)아제티딘-3-카복실산



[0308]

[0170] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 아제티딘-3-카복실산 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 요망되는 생성물 1-((5-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-3-메톡시피라진-2-일)메틸)아제티딘-3-카복실산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.70 - 4.55 (bs, 2H), 4.50 - 4.35 (bs, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.78 (bs, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H). MS: C₂₉H₂₇Cl₂N₆O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 625.1, 실측치 625.0.

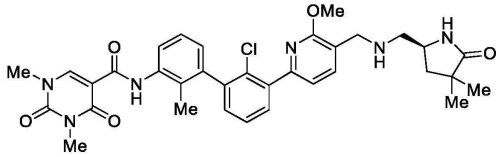
[0310] 실시예 48: N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-((5-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)메틸)피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0311]

[0171] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-5-온 토실레이트로부터 제조하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 요망되는 생성물 N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-((5-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)메틸)피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.71 (bs, 1H), 4.47 (bs, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.41 - 3.29 (bs, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.58 (bs, 2H). MS: C₃₁H₃₀Cl₂N₇O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 650.2, 실측치 650.0.

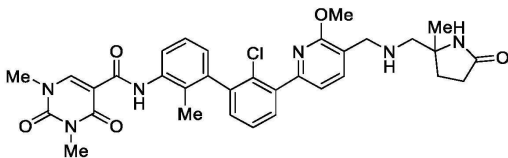
[0313] 실시예 49: (S)-N-(2'-(2-클로로-3'-(5-(((4,4-디메틸-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0314]

[0315] [0172] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-(아미노메틸)-3,3-디메틸피롤리딘-2-온으로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2'-클로로-3'-(5-(((4,4-디메틸-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.81 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 12.0, 8.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (dd, J = 12.8, 6.9 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 5.3 Hz, 6H). MS: C₃₄H₃₈C₁N₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 645.2, 실측치 645.6.

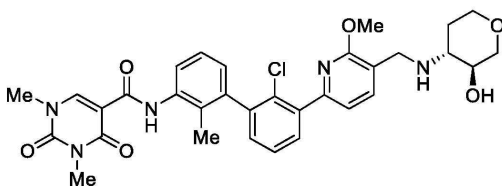
[0316] 실시예 50: N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((2-메틸-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0317]

[0318] [0173] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 5-(아미노메틸)-5-메틸피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((2-메틸-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.67 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.08 (ddd, J = 12.7, 8.9, 7.6 Hz, 1H), 1.85 (ddd, J = 12.9, 8.3, 8.3 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H). MS: C₃₃H₃₆C₁N₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 631.2, 실측치 631.2.

[0319] 실시예 51: N-(2'-클로로-3'-(5-(((3S,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

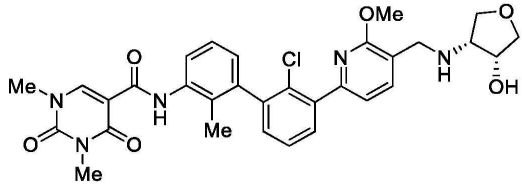


[0320]

[0321] [0174] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (3S,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-피란-3-올 하이드로클로라이드

라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-(((3S,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.89 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 6H), 3.75 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.51 - 3.36 (m, 6H), 3.17 (dd, J = 10.9, 9.8 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (d, J = 13.6 Hz, 1H). MS: C₃₂H₃₅ClN₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 620.2, 실측치 620.2.

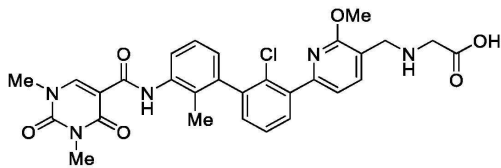
[0322] 실시예 52: N-(2'-클로로-3'-(5-(((3R,4R)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0323]

[0175] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (3R,4R)-4-아미노테트라하이드로푸란-3-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-(((3R,4R)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.19 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.60 - 4.58 (m, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). MS: C₃₁H₃₃ClN₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 606.2, 실측치 606.5.

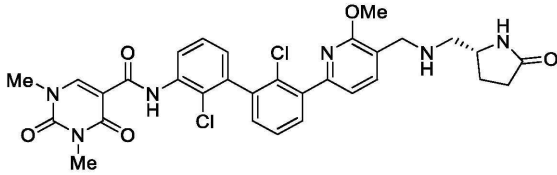
[0325] 실시예 53: ((6-(2-클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)글리신



[0326]

[0176] DMF(1 mL) 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(50 mg, 0.096 mmol), 글리신(30 mg, 0.04 mmol) 및 AcOH(75 mg, 1.3 mmol)의 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NaBH(OAc)₃(70 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 교반 후, 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 ((6-(2-클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)글리신을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.18 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). MS: C₂₉H₂₉ClN₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 578.2, 실측치 578.5.

[0328] 실시예 54: (R)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



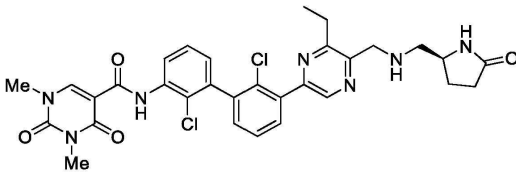
[0329]

[0330]

[0177] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (R)-5-아미노메틸피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 물질을 Et₂O 중 1N HCl(1 mL)로 처리하고, MeCN(5 mL)으로 분쇄하여 (R)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 4.35 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 4H), 3.56 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.39 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 1H). MS: C₃₁H₃₁Cl₂N₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 637.2, 실측치 637.5.

[0331]

실시예 55: (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-에틸-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



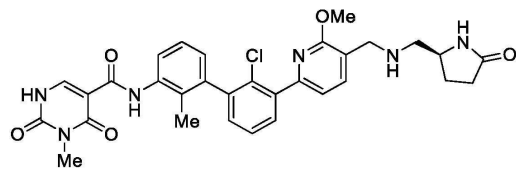
[0332]

[0333]

[0178] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(6-에틸-5-포르밀피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-아미노메틸피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이후에, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-에틸-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.56 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.42 - 3.27 (m, 5H), 2.95 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50 - 2.35 (m, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS: C₃₁H₃₂Cl₂N₇O₄ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 636.2, 실측치 636.2.

[0334]

실시예 56: (S)-N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-3-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



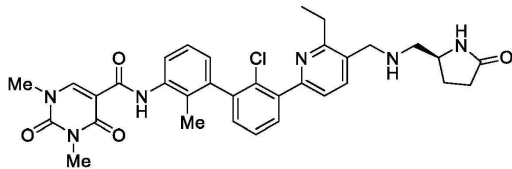
[0335]

[0336]

[0179] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-3-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-아미노메틸피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이후에, 분취용 HPLC에 의해 정

제하여 (S)-N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-3-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.17 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 3H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 4H), 3.39 - 3.22 (m, 5H), 2.49 - 2.32 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 1H). MS: C₃₁H₃₂ClN₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 603.2, 실측치 603.6.

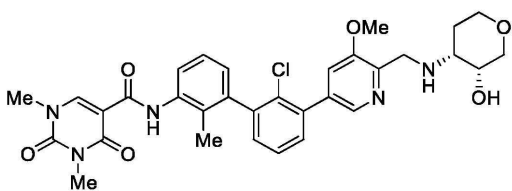
[0337] 실시예 57: (S)-N-(2'-클로로-3'-(6-에틸-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0338]

[0180] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(6-에틸-5-포르밀피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-아미노메틸피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이후에, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2'-클로로-3'-(6-에틸-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.18 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 4.09 - 4.02 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 5H), 3.01 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS: C₃₃H₃₆ClN₆O₄ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 615.2, 실측치 615.6.

[0340] 실시예 58: N-(2'-클로로-3'-(6-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-5-메톡시피리딘-3-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

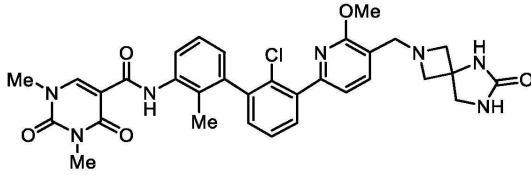


[0341]

[0181] EtOH(1.5 mL) 및 DCM(1.5 mL) 중 N-(2'-클로로-3'-(6-포르밀-5-메톡시피리딘-3-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(32 mg, 0.061 mmol), (3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-피란-3-올 염화수소(20 mg, 0.13 mmol), Et₃N(75 mg, 0.74 mmol) 및 AcOH(150 mg, 2.5 mmol)의 혼합물을 70°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 함유물을 0°C까지 냉각시키고, NaBH₃CN(30 mg, 0.44 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반 후, 혼합물을 진공 중에서 농축하였다. 수득된 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(6-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-5-메톡시피리딘-3-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08 - 3.94 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.20 -

2.10 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 1H). MS: C₃₂H₃₅ClN₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 620.2, 실측치 620.2.

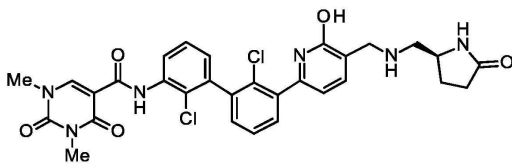
[0343] 실시예 59: N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-((6-옥소-2,5,7-트리아자스피로[3.4]옥탄-2-일)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0344]

[0345] [0182] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 2,5,7-트리아자스피로[3.4]옥탄-6-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-((6-옥소-2,5,7-트리아자스피로[3.4]옥탄-2-일)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 6.99 - 6.92 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.56 - 3.43 (m, 9H), 3.27 (s, 3H), 3.14 - 3.12 (m, 2H), 2.09 (s, 3H). MS: C₃₂H₃₂ClN₇O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 630.2, 실측치 630.2.

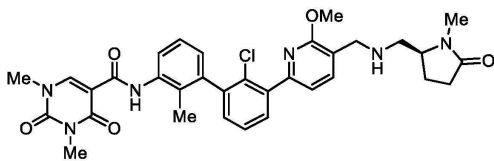
[0346] 실시예 60: (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-하이드록시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0347]

[0348] [0183] 0°C에서 2 mL의 MeOH 중 (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(50 mg, 0.078 mmol)의 용액에 염산 용액(0.5 mL, 수 중 37%)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 100°C까지 가열하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-하이드록시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (ddd, J = 8.4, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.36 (m, 4H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.57 - 2.54 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H). MS: C₃₀H₂₉Cl₂N₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 623.2, 실측치 623.5.

[0349] 실시예 61: (S)-N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((1-메틸-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

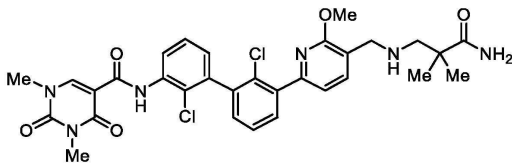


[0350]

[0351] [0184] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-

1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-(아미노메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2'-(2-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((1-메틸-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.68 (s, 5H), 2.28 (ddd, J = 16.1, 9.9, 6.6 Hz, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 5H), 1.91 - 1.79 (m, 1H). MS: C₃₃H₃₆C₁N₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 631.2, 실측치 631.2.

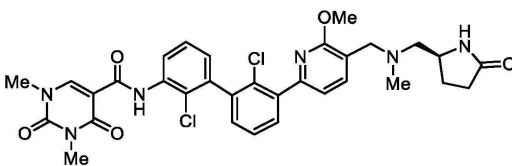
[0352] 실시예 62: N-(3'-(5-(((3-아미노-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2,2'-디클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0353]

[0185] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 3-아미노-2,2-디메틸프로판아미드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(3'-(5-(((3-아미노-2,2-디메틸-3-옥소프로필)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2,2'-디클로로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 1.34 (s, 6H). MS: C₃₁H₃₃Cl₂N₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 639.2, 실측치 639.2.

[0355] 실시예 63: (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-((메틸((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

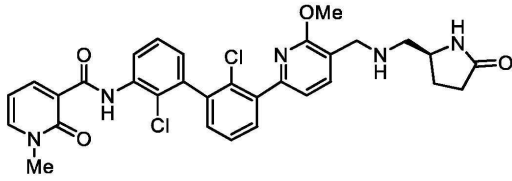


[0356]

[0186] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-((메틸아미노)메틸)피롤리딘-2-온으로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-((메틸((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.68 - 2.50 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H). MS: C₃₂H₃₃Cl₂N₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 651.2, 실측치 651.1.

[0358] 실시예 64: (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-

[1,1'-바이페닐]-3-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카복사미드



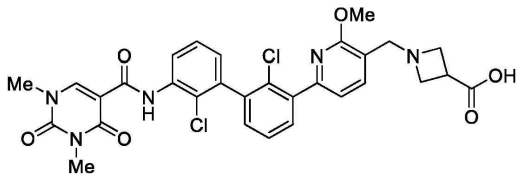
[0359]

[0360]

[0187] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카복사미드 및 (S)-5-(아미노메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 12.66 (s, 1H), 8.62 - 8.61 (m, 2H), 8.03 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.07 - 4.02 (m, 4H), 3.71 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 3H), 1.98 - 1.89 (s, 1H). MS: C₃₁H₂₉Cl₂N₅O₄ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 606.2, 실측치 606.2.

[0361]

실시예 65: 1-((6-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-카복실산



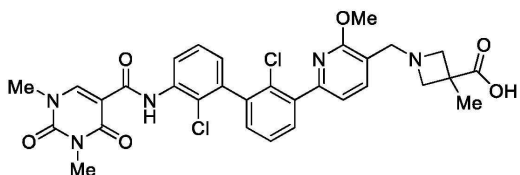
[0362]

[0363]

[0188] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 아제티딘-3-카복실산으로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 1-((6-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-카복실산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 1H), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 4.09 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.56 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.39 (s, 3H). MS: C₃₀H₂₈Cl₂N₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 624.1, 실측치 624.1.

[0364]

실시예 66: 1-((6-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3-메틸아제티딘-3-카복실산



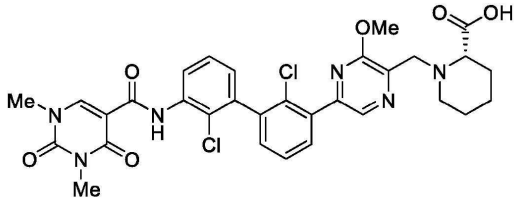
[0365]

[0366]

[0189] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 3-메틸아제티딘-3-카복실산으로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 1-((6-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3-메틸아제티딘-3-카복실산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.68 (s, 1H), 8.65

(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 4H), 4.16 - 4.09 (m, 5H), 3.55 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.62 (s, 3H). MS: C₃₁H₃₀Cl₂N₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 638.2, 실측치 638.1.

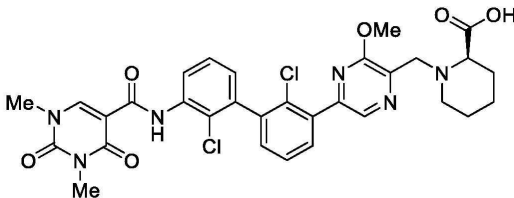
[0367] 실시예 67: (S)-1-((5-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-3-메톡시피라진-2-일)메틸)피페리딘-2-카복실산



[0368]

[0369] [0190] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-피페리딘-2-카복실산으로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-1-((5-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-3-메톡시피라진-2-일)메틸)피페리딘-2-카복실산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 - 8.54 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.79 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.09 - 1.65 (m, 6H). MS: C₃₁H₃₁Cl₂N₆O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 653.2, 실측치 653.1.

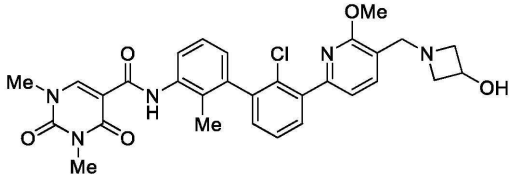
[0370] 실시예 68: (R)-1-((5-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-3-메톡시피라진-2-일)메틸)피페리딘-2-카복실산



[0371]

[0372] [0191] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (R)-피페리딘-2-카복실산으로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (R)-1-((5-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-3-메톡시피라진-2-일)메틸)피페리딘-2-카복실산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 - 8.54 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.79 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.09 - 1.65 (m, 6H). MS: C₃₁H₃₁Cl₂N₆O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 653.2, 실측치 653.2.

[0373] 실시예 69: N-(2'-클로로-3'-(5-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0374]

[0375]

[0192] 단계 a: 375 mL의 디옥산 중 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(15 g, 65 mmol) 및 1,3-디브로모-2-클로로벤젠(52.5 g, 194 mmol)을 함유한 플라스크에 2M K₂CO₃(110 mL) 및 DCM을 갖는 Pd(dppf)Cl₂ 착물(5.25 g, 6.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 N₂로 탈기시키고, 이후에, 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응을 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3'-브로모-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-아민을 수득하였다.

[0376]

[0193] 단계 b: 40 mL의 디옥산 중 3'-브로모-2'-클로로-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-아민(7 g, 23.7 mmol)의 용액에 비스피나콜레이트 디보론(6.3 g, 24.9 mmol)을 첨가하고, 이후에, KOAc(5.8 g, 59.1 mmol) 및 DCM을 갖는 Pd(dppf)Cl₂ 착물(1.93 g, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 N₂로 탈기시키고, 이후에, 90℃에서 밤새 가열하였다. 함유물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축하고, 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2'-클로로-2-메틸-3'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-아민을 수득하였다. MS: C₁₉H₂₄BClNO₂ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 344.2, 실측치 344.1.

[0377]

[0194] 단계 c: 124 mL의 DMF 중 2'-클로로-2-메틸-3'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-아민(6.4 g, 18.6 mmol)의 용액에 1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복실산(3.4 g, 18.6 mmol), DIPEA(4.9 mL, 27.9 mmol) 및 HATU(8.5 g, 22.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 추가적인 양의 1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복실산(0.34 g, 0.99 mmol), DIPEA(0.49 mL, 2.8 mmol) 및 HATU(0.85g, 2.23 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반 후, 반응을 H₂O로 켄칭하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 합하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-2-메틸-3'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. MS: C₂₆H₂₉BClN₃O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 510.2, 실측치 510.1.

[0378]

[0195] 단계 d: 82.5 mL의 디옥산 중 N-(2'-클로로-2-메틸-3'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(4.2 g, 8.3 mmol)의 용액에 6-클로로-2-메톡시니코틴알데하이드(1.4 g, 8.3 mmol), 2 M K₂CO₃(14 mL), 및 Pd(PPh₃)₄(0.95 g, 0.82 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 N₂로 탈기시키고, 이후에, 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 함유물을 셀라이트를 통해 여과하고, 유기층 및 수성층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc로 세척하고, 합한 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. MS: C₂₇H₂₄ClN₄O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 519.1, 실측치 519.0.

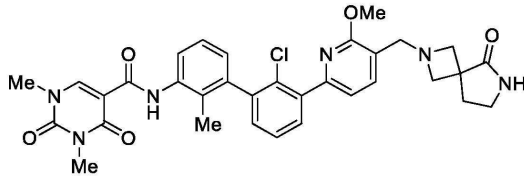
[0379]

[0196] 단계 e: 3.2 mL의 DCM 및 1.5 mL의 EtOH 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 아제티딘-3-올(17 mg, 0.23 mmol), Et₃N(0.07 mL, 0.5 mmol), 및 AcOH(0.04 mL, 0.70 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 가열하고, 이후에, 0℃까지 냉각시키고, NaBH₃CN(18 mg, 0.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후에, H₂O를 켄칭하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 합하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이후에 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-((3-하이드록

시아제티딘-1-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-

1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.16 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.13 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (bs, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.27 (s, 3 H), 3.01 (bs, 2H), 2.07 (s, 3H). MS: C₃₀H₃₁C1N₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 576.2, 실측치 576.0.

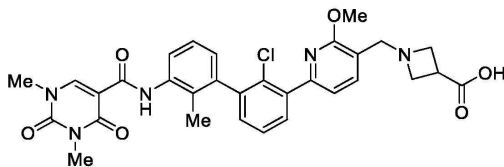
[0380] 실시예 70: N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-((5-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0381]

[0197] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-5-온으로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-((5-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.56 (m, 3H), 7.50 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.13 (m, 3H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.34 - 3.29 (m, 3H), 3.28 - 3.17 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.12 (s, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.07 (s, 3H). MS: C₃₃H₃₄C1N₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 629.2, 실측치 629.0.

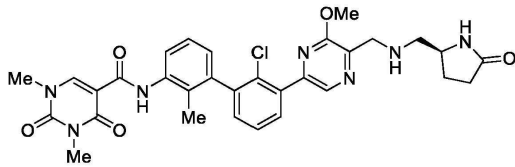
[0383] 실시예 71: 1-((6-(2-클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-카복실산



[0384]

[0198] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 아제티딘-3-카복실산으로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 1-((6-(2-클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-카복실산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.37 (bs, 2H), 4.19 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 4H), 4.07 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). MS: C₃₁H₃₁C1N₆O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 604.2, 실측치 603.9.

[0386] 실시예 72: (S)-N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피라진-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0387]

[0388]

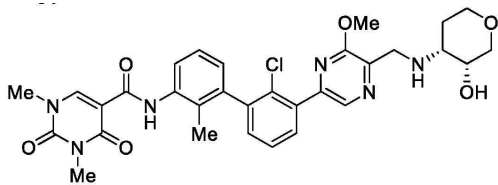
[0199] 단계 a: 20 mL의 디옥산 중 N-(2'-클로로-2-메틸-3'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(1.0 g, 2.0 mmol)의 용액에 5-클로로-3-메톡시피라진-2-카르발데하이드(0.42 g, 2.0 mmol), 2 M K₂CO₃(6.7 mL), 및 Pd(PPh₃)₄(0.23 g, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 N₂로 탈기시키고, 이후에, 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응을 H₂O로 켄칭하고, 수성층을 EtOAc로 세척하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피라진-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. MS: C₂₆H₂₃ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 520.1, 519.9.

[0389]

[0200] 단계 b: 3.2 mL의 DCM 및 1.5 mL의 EtOH 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피라진-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 (S)-5-(아미노메틸)피롤리딘-2-온(35 mg, 0.23 mmol), Et₃N(0.07 mL, 0.5 mmol), 및 AcOH(0.04 mL, 0.70 mmol)를 첨가하였다. 함유물을 70℃에서 1시간 동안 가열하고, 이후에, 0℃까지 냉각시키고, NaBH₃CN(18 mg, 0.29 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 반응을 H₂O로 켄칭하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 합하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이후에 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피라진-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.63 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.91 - 2.72 (m, 2H), 2.38 - 2.23 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.90 - 1.76 (m, 1H). MS: C₃₁H₃₃ClN₇O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 618.2, 실측치 618.2.

[0390]

실시예 73: N-(2'-클로로-3'-(5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피라진-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



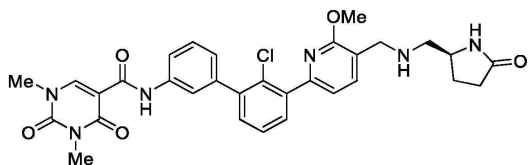
[0391]

[0392]

[0201] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피라진-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-피란-3-올로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피라진-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 1H), 3.87 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.68 - 3.60

(m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.38 - 3.28 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.85 - 2.79 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 1H). MS: C₃₁H₃₄ClN₆O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 621.2, 실측치 621.2.

[0393] 실시예 74: (S)-N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



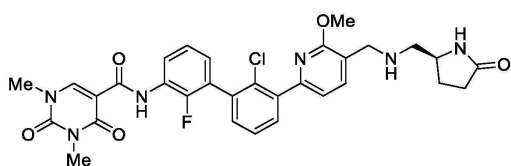
[0394]

[0202] 단계 a: 110 mL의 DMF 중 1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복실산(3.0 g, 16.3 mmol)의 용액에 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(3.59 g, 16.3 mmol), DIPEA(4.33 mL, 24.8 mmol) 및 HATU(7.53 g, 19.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후에, H₂O로 켄칭하였다. 고형물을 여과하고, H₂O 및 이후에 헵탄으로 세척하여 1,3-디메틸-2,4-디옥소-N-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. MS: C₁₉H₂₅BN₃O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 386.2, 실측치 386.4.

[0203] 단계 b: 2 mL의 THF 및 2 mL의 H₂O 중 1,3-디메틸-2,4-디옥소-N-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(100 mg, 0.26 mmol)의 용액에 6-(3-브로모-2-클로로페닐)-2-메톡시니코틴알데하이드(85 mg, 0.26 mmol), K₃PO₄(137 mg, 0.65 mmol), 및 XPhosPdG2 (20 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 10분 동안 탈기시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 고체 함유물을 여과하고, EtOAc로 세척하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. MS: C₂₆H₂₂ClN₄O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 505.1, 실측치 505.4.

[0204] 단계 c: 3.2 mL의 DCM 및 1 mL의 EtOH 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(72 mg, 0.14 mmol)의 용액에 (S)-5-(아미노메틸)피롤리딘-2-온(25 mg, 0.17 mmol), Et₃N(0.06 mL, 0.43 mmol), 및 AcOH(0.04 mL, 0.70 mmol)를 첨가하였다. 함유물을 70°C에서 1시간 동안 가열하고, 이후에, 실온까지 냉각시키고, Na(OAc)₃BH(90 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반 후, 반응을 H₂O로 켄칭하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 합하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이후에, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 - 3.67 (bs, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.53 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.22 - 1.97 (m, 3H), 1.81 - 1.58 (m, 1H). MS: C₃₁H₃₂ClN₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 603.2, 실측치 603.5.

[0398] 실시예 75: (S)-N-(2'-클로로-2-플루오로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0399]

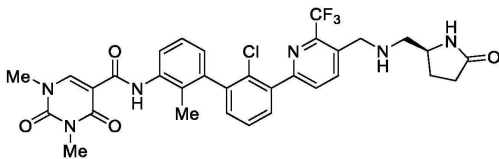
[0205] 단계 a: 59 mL의 DMF 중 1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복실산(1.62 g,

8.8 mmol)의 용액에 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(2.09 g, 8.8 mmol), DIPEA(2.3 mL, 13.2 mmol) 및 HATU(8.04 g, 21.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후에, H₂O로 켄칭하였다. 고형물을 여과하고, H₂O 및 이후에 헵탄으로 세척하여 N-(2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. MS: C₁₉H₂₄BFN₃O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 404.2, 실측치 404.4.

[0401] [0206] 단계 b: 1 mL의 THF 및 1 mL의 H₂O 중 N-(2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(100 mg, 0.26 mmol)의 용액에 6-(3-브로모-2-클로로페닐)-2-메톡시니코틴알데하이드(81 mg, 0.25 mmol), K₃PO₄(132 mg, 0.62 mmol), 및 XPhosPdG2(20 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 N₂로 탈기시키고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 고체 함유물을 여과하고, EtOAc로 세척하여 N-(2'-클로로-2-플루오로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. MS: C₂₆H₂₁ClFN₄O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 523.1, 실측치 523.3.

[0402] [0207] 단계 c: 1 mL의 DCM 및 1 mL의 EtOH 중 N-(2'-클로로-2-플루오로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(83 mg, 0.16 mmol)의 용액에 (S)-5-(아미노메틸)피롤리딘-2-온(28 mg, 0.19 mmol), Et₃N(0.07 mL, 0.5 mmol), 및 AcOH(0.04 mL, 0.70 mmol)를 첨가하였다. 함유물을 70°C에서 1시간 동안 가열하고, 이후에, 실온까지 냉각시키고, Na(OAc)₃BH(100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 반응을 H₂O로 켄칭하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 합하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이후에, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2'-클로로-2-플루오로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (bs, 2H), 3.66 - 3.57 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.18 - 2.00 (m, 3H), 1.71 - 1.62 (m, 1H). MS: C₃₁H₃₁ClFN₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 621.2, 실측치 621.5.

[0403] 실시예 76: (S)-N-(2'-클로로-2-메틸-3'-(5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0404]

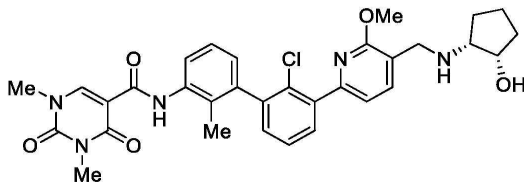
[0405] [0208] 단계 a: 25.5 mL의 디옥산 중 (3-브로모-2-클로로페닐)보론산(860 mg, 3.6 mmol) 및 6-클로로-2-(트리플루오로메틸)니코틴알데하이드(650 mg, 3.1 mmol)의 용액에 2 M K₂CO₃(4.7 mL, 10.9 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄(420 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 N₂로 탈기시키고, 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 H₂O로 켄칭하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 합하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(3-브로모-2-클로로페닐)-2-(트리플루오로메틸)니코틴알데하이드를 수득하였다. MS: C₁₃H₇BrClF₃NO [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 363.9, 실측치 364.2.

[0406] [0209] 단계 b: 10 mL의 디옥산 중 1,3-디메틸-N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(270 mg g, 0.68 mmol)의 용액에 6-(3-브로모-2-

클로로페닐)-2-(트리플루오로메틸)니코틴알데하이드(250 mg, 0.69 mmol), 2 M K₂CO₃(1.2 mL, 2.4 mmol), 및 DCM 을 갖는 Pd(dppf)Cl₂ 착물(170 mg, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 N₂로 탈기시키고, 이후에, 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 함유물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로 마토그래피에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이 페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. MS: C₂₇H₂₁ClF₃N₄O₄ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 557.1, 실측치 557.4.

[0407] [0210] 단계 c: 1 mL의 DCM 및 1 mL의 EtOH 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(100 mg, 0.18 mmol)의 용액에 (S)-5-(아미노메틸)피롤리딘-2-온(40 mg, 0.27 mmol), Et₃N(0.09 mL, 0.65 mmol), 및 AcOH(0.06 mL, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 함유물을 70℃에서 1시간 동안 가열하고, 이후에, 실온까지 냉각시키고, Na(OAc)₃BH(114 mg, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 추가 적인 양의 Na(OAc)₃BH(114 mg, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반 후, 함유물을 농축하고, 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-N-(2'-클로로-2-메틸-3'-(5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.06 (bs, 2H), 3.84 (dddd, J = 6.5, 6.5, 6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.76 (dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 12.0, 7.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.19 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.97 - 1.75 (m, 1H). MS: C₃₂H₃₁ClF₃N₆O₄ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 655.2, 실측 치 655.2.

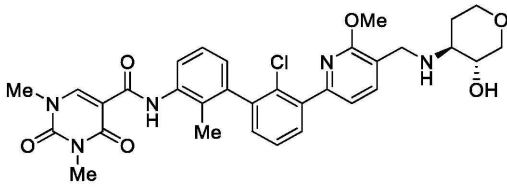
[0408] 실시예 77: N-(2'-클로로-3'-(5-(((1R,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메 킬-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0409]

[0410] [0211] 단계 a: 디클로로에탄(2 mL) 및 EtOH(1 mL) 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메 킬-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(52 mg, 0.1 mmol) 및 (1S,2R)-2-아미노사이클로펜탄-1-올 하이드로클로라이드(28 mg, 0.2 mmol)의 교반된 용액에 Et₃N(2 방 울) 및 AcOH(2 방울)를 첨가하였다. 함유물을 70℃에서 1시간 동안 교반하고, 이후에, 0℃까지 냉각시키고, NaBH₃CN(13 mg, 0.2 mmol)을 서서히 첨가하였다. 0℃에서 10분 동안 교반 후, 미정제 혼합물을 여과하고, 이후 에, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-(((1R,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)아미노)메틸)-6-메 톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카 복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDC₃) δ 10.89 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.90 - 1.70 (m, 4 H), 1.60 - 1.40 (m, 2H). MS: C₃₂H₃₅ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계 산치 604.2, 실측치 604.5.

[0411] 실시예 78: N-(2'-클로로-3'-(5-(((3R,4S)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피 리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미 드



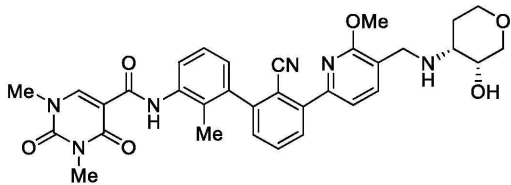
[0412]

[0413]

[0212] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (3R,4S)-4-아미노테트라하이드로-2H-피란-3-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(5-(((3R,4S)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.77 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.53 - 3.35 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.90 - 1.70 (bs, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H). MS: C₃₂H₃₅ClN₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 620.2, 실측치 620.2.

[0414]

실시예 79: N-(2'-시아노-3'-(5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



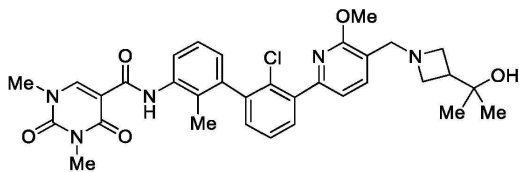
[0415]

[0416]

[0213] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-시아노-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-피란-3-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-시아노-3'-(5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.93 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.04 (dd, J = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 3.97 - 3.76 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.50 - 3.35 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.81 (dt, J = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 1H). MS: C₃₃H₃₅N₆O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 611.3, 실측치 611.2.

[0417]

실시예 80: N-(2'-클로로-3'-(5-((3-(2-하이드록시프로판-2-일)아제티딘-1-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



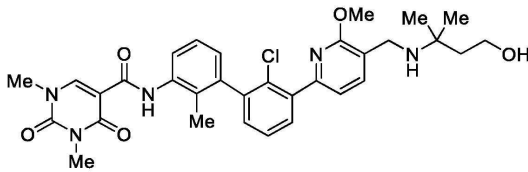
[0418]

[0419]

[0214] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-

1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 2-(아제티딘-3-일)프로판-2-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-(2-클로로-3'-(5-((3-(2-하이드록시프로판-2-일)아제티딘-1-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.44 - 3.30 (m, 4H), 2.49 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.18 (s, 6H). MS: C₃₃H₃₇ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 618.2, 실측치 618.6.

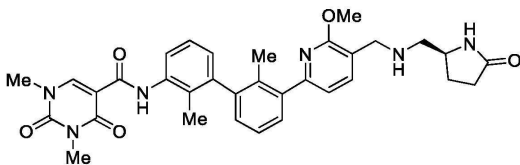
[0420] 실시예 81: N-(2'-(2-클로로-3'-(5-(((4-하이드록시-2-메틸부탄-2-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0421]

[0422] [0215] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-(2-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 3-아미노-3-메틸부탄-1-올로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 위상 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-(2-클로로-3'-(5-(((4-하이드록시-2-메틸부탄-2-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.89 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.73 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H). MS: C₃₂H₃₇ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 606.2, 실측치 606.6.

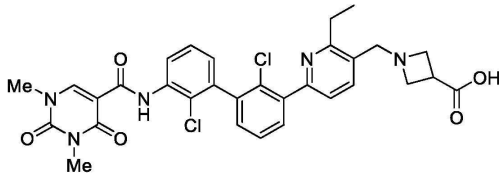
[0423] 실시예 82: (S)-N-(3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0424]

[0425] [0216] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-(아미노메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.16 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.34 - 3.18 (m, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 1H). MS: C₃₃H₃₇N₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 597.3, 실측치 597.3.

[0426] 실시예 83: 1-(((6-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-에틸피리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-카복실산



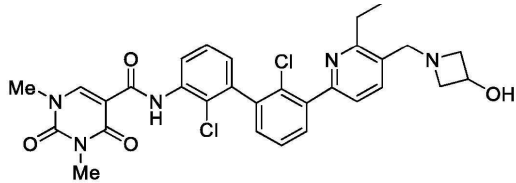
[0427]

[0428]

[0217] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(6-에틸-5-포르밀피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 아제티딘-3-카복실산로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 1-((6-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-에틸피리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-카복실산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.49 - 4.42 (m, 4H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 3.55 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.39 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 9.6 Hz, 3H). MS: C₃₁H₃₀Cl₂N₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 622.2, 실측치 622.1.

[0429]

실시예 84: N-(2,2'-디클로로-3'-(6-에틸-5-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



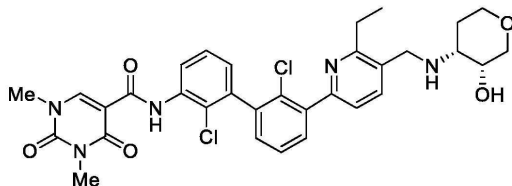
[0430]

[0431]

[0218] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(6-에틸-5-포르밀피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 아제티딘-3-올로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(6-에틸-5-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.45 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.00 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS: C₃₀H₃₀Cl₂N₅O₄ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 594.2, 실측치 594.1.

[0432]

실시예 85: N-(2,2'-디클로로-3'-(6-에틸-5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



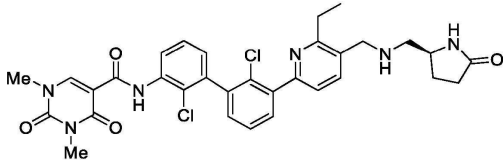
[0433]

[0434]

[0219] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(6-에틸-5-포르밀피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-피란-3-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 위상 HPLC에 의해 정제하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(6-에틸-5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-

카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.02 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.48 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.15 - 2.29 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.86 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: C₃₂H₃₄Cl₂N₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 638.2, 실측치 638.2.

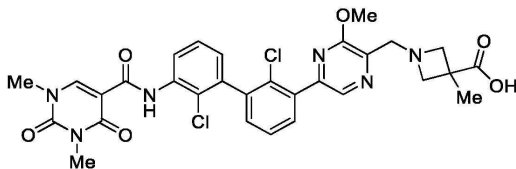
[0435] 실시예 86: (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-에틸-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0436]

[0437] [0220] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(6-에틸-5-포르밀피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-(아미노메틸)피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(6-에틸-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.02 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 - 2.33 (m, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.36 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS: C₃₂H₃₃Cl₂N₆O₄ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 635.2, 실측치 635.2.

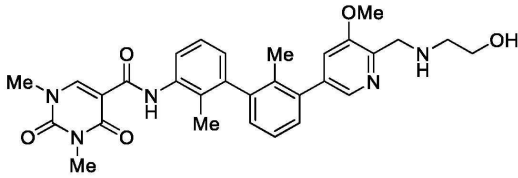
[0438] 실시예 87: 1-((5-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-3-메톡시피라진-2-일)메틸)-3-메틸아제티딘-3-카복실산



[0439]

[0440] [0221] 화합물을 실시예 1의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피라진-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 3-메틸아제티딘-3-카복실산 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 1-((5-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-3-메톡시피라진-2-일)메틸)-3-메틸아제티딘-3-카복실산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.54 (bs, 1H), 4.29 - 4.13 (bs, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.65 (s, 3H). MS: C₃₀H₂₉Cl₂N₆O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 639.1, 실측치 639.0.

[0441] 실시예 88: N-(3'-(6-(((2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-메톡시피리딘-3-일)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



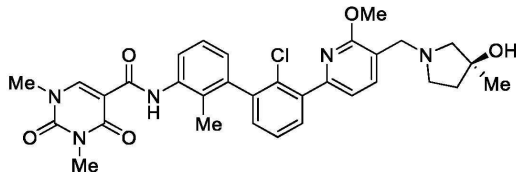
[0442]

[0443]

[0222] EtOH(2.0 mL) 중 N-(3'-(6-포르밀-5-메톡시피리딘-3-일)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(40 mg, 0.080 mmol), 2-아미노에탄-1-올(60 mg, 1.0 mmol) 및 AcOH(90 mg, 1.5 mmol)의 혼합물을 70°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, NaBH₃CN(40 mg, 0.63 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 5분 동안 교반 후, 혼합물을 진공 중에서 농축하였다. 수득된 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(3'-(6-((2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-메톡시피리딘-3-일)-2,2'-디메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.15 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (ddd, J = 8.4, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (s, 3H). MS: C₃₀H₃₄N₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 544.3, 실측치 544.3.

[0444]

실시예 89: (S)-N-(2'-클로로-3'-(5-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0445]

[0446]

[0223] 단계 a: 3-L 플라스크를 1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복실산(50.0 g, 271 mmol) 및 디클로로메탄(800 mL)으로 채웠다. 이러한 현탁액에 옥살릴 클로라이드(32 mL, 370 mmol)를 첨가하고, 이후에, DMF(0.5 mL, 6 mmol)를 첨가하였다. 90분 동안 교반 후, 얻어진 황색 용액을 감압 하에서 농축하였다. 고형물을 3-L 3구 플라스크로 옮기고, 무수 디클로로메탄(800 mL) 중에 용해하였다. 용액을 0°C까지 냉각시키고, 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(64.0 g, 275 mmol)을 첨가하고, 이후에, Et₃N(116 mL, 832 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 추가적인 13시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 1-L 플라스크로 옮기고, 600 mL 물로 분쇄하였다. 슬러리를 1일 동안 교반하고, 이후에, 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 1,3-디메틸-N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.81 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.36 (s, 12H). MS: C₂₀H₂₇N₃O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 400.2, 실측치 400.2.

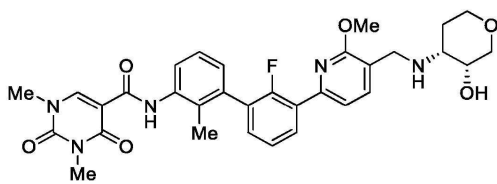
[0447]

[0224] 단계 b: p-디옥산(450 mL) 및 DI H₂O(80 mL) 중 (3-브로모-2-클로로페닐)보론산(30.0 g, 127.5 mmol), 6-클로로-2-메톡시니코틴알데하이드(23.0 g, 134.0 mmol), 및 K₂CO₃(48.0 g, 347.8 mmol)의 혼합물에 Pd(PPh₃)₄(7.4 g, 6.4 mmol)를 첨가하였다. 함유물을 탈기시키고, N₂ 하, 92°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM(1 L)로 희석하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 Et₂O(500 mL)로 분쇄하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하여 6-(3-브로모-2-클로로페닐)-2-메톡시니코틴알데하이드를 수득하였다. MS: C₁₃H₁₀BrClNO₂ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 326.0, 실측치 325.9.

[0448] [0225] 단계 c: p-디옥산(500 mL) 및 DI H₂O(80 mL) 중 1,3-디메틸-N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(27.4 g, 68.6 mmol), 6-(3-브로모-2-클로로페닐)-2-메톡시니코틴알데하이드(22.4 g, 68.6 mmol), 및 K₂CO₃(28.4 g, 205.8 mmol)의 혼합물에 DCM을 갖는 Pd(dppf)Cl₂ 착물(5.6 g, 6.9 mmol)을 첨가하였다. 함유물을 탈기시키고, N₂ 하, 92°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc(300 mL x 3)로 세척하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 DCM으로 희석하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 고형물을 MeCN으로 분쇄하고, 여과하고, MeCN으로 세척하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. MS: C₂₇H₂₄ClN₄O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 이론치 519.1, 실측치 519.1.

[0449] [0226] 단계 d: DCM 중 20% v/v MeOH(2 mL) 중 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드(58 mg, 0.11 mmol) 및 (S)-3-메틸피롤리딘-3-올(43 mg, 0.31 mmol)의 혼합물에 트리메틸아민(0.043 mL, 0.31 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(91 mg, 0.43 mmol)를 첨가하고, 교반을 1일 동안 지속하였다. 반응을 물(2 mL) 및 2:1 CHCl₃/2-프로판올로 켄칭하였다. 유기층을 건조상태로 증발시키고, 얻어진 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 요망되는 생성물 (S)-N-(2'-클로로-3'-(5-((3-하이드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.18 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 3H), 3.88 - 3.57 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.53 - 3.35 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.10 - 1.93 (m, 1H), 1.45 (s, 3H). MS: C₃₂H₃₅ClN₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 604.2, 실측치 604.5.

[0450] 실시예 90: N-(2'-플루오로-3'-(5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

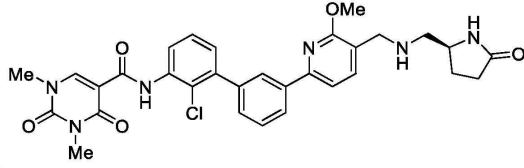


[0451]

[0452] [0227] 이러한 화합물을 실시예 89의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-플루오로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (3R,4R)-4-아미노옥산-3-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 요망되는 생성물 N-(2'-플루오로-3'-(5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.19 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.20 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.06 - 3.93 (m, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H). MS: C₃₂H₃₅FN₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 604.3, 실측치 604.5.

[0453] 실시예 91: (S)-N-(2-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-

[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



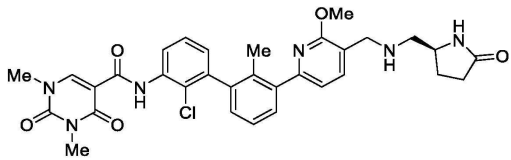
[0454]

[0455]

[0228] 이러한 화합물을 실시예 89의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-아미노메틸피롤리딘-2-온으로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 1H). MS: C₃₁H₃₂ClN₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 603.2, 실측치 602.8.

[0456]

실시예 92: (S)-N-(2-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



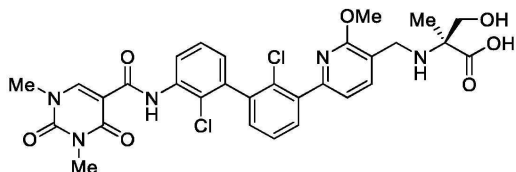
[0457]

[0458]

[0229] 화합물을 실시예 89의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-아미노메틸피롤리딘-2-온으로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2-클로로-3'-(6-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-2'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.50 - 2.33 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.99 - 1.86 (m, 1H). MS: C₃₂H₃₄ClN₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 617.2, 실측치 617.5.

[0459]

실시예 93: (S)-2-(((6-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)아미노)-3-하이드록시-2-메틸프로판산



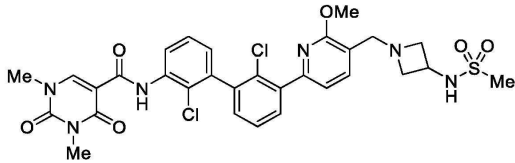
[0460]

[0461]

[0230] 화합물을 실시예 89의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-2-아미노-3-하이드록시-2-메틸프로판산으로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-2-(((6-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)아미노)-3-하이드록시-2-메틸프로판산을 수득하였다. ¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 3.88 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.63 (s, 3H). MS: C₃₀H₃₀Cl₂N₅O₇ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 642.2, 실측치 642.5.

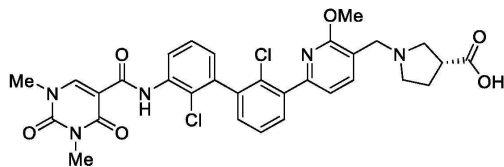
[0462] 실시예 94: N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-((3-(메틸설포아미도)아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0463]

[0231] 화합물을 실시예 89의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 N-(아제티딘)메탄설포아미드 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(6-메톡시-5-((3-(메틸설포아미도)아제티딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.61 - 4.34 (m, 5H), 4.32 - 4.13 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.99 (s, 3H). MS: C₃₀H₃₁Cl₂N₆O₆S [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 673.1, 실측치 672.7.

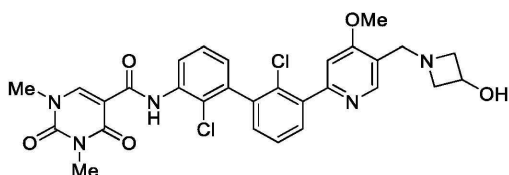
[0465] 실시예 95: (R)-1-((6-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)피롤리딘-3-카복실산



[0466]

[0232] 화합물을 실시예 89의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (R)-피롤리딘-3-카복실산으로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (R)-1-((6-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)피롤리딘-3-카복실산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.95 - 3.34 (m, 5H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.66 - 2.18 (m, 2H). MS: C₃₁H₃₀Cl₂N₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 638.2, 실측치 637.8.

[0468] 실시예 96: N-(2,2'-디클로로-3'-(5-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)-4-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드

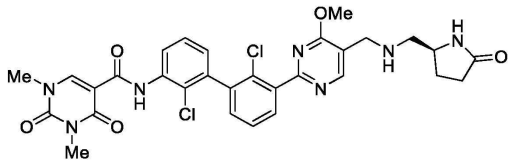


[0469]

[0233] 화합물을 실시예 89의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-4-메톡시피리딘

-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-((3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸)-4-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.11 - 4.38 (m, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H). MS: C₂₉H₂₈Cl₂N₅O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 596.1, 실측치 595.8.

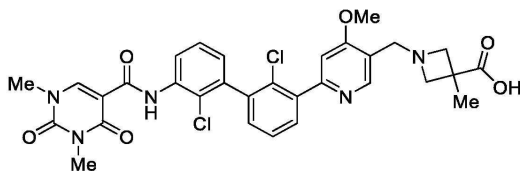
[0471] 실시예 97: (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(4-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



[0472]

[0473] [0234] 화합물을 실시예 89의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-4-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-아미노메틸피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(4-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리미딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 1H). MS: C₃₀H₃₀Cl₂N₇O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 638.2, 실측치 638.2.

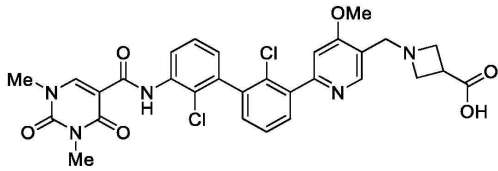
[0474] 실시예 98: 1-((6-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3-메틸아제티딘-3-카복실산



[0475]

[0476] [0235] 화합물을 실시예 89의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-4-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 3-메틸-3-아제티딘 카복실산으로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 1-((6-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-메톡시피리딘-3-일)메틸)-3-메틸아제티딘-3-카복실산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 4H), 4.15 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.62 (s, 3H). MS: C₃₁H₃₀Cl₂N₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 638.2, 실측치 638.0.

[0477] 실시예 99: 1-((6-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-메톡시피리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-카복실산



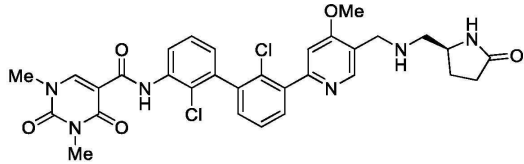
[0478]

[0479]

[0236] 화합물을 실시예 89의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-4-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 3-아제티딘 카복실산으로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 1-((6-(2,2'-디클로로-3'-(1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미도)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-4-메톡시피리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-카복실산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.49 - 4.38 (m, 4H), 4.10 (s, 3H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H). MS: C₃₀H₂₈Cl₂N₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 624.1, 실측치 623.9.

[0480]

실시예 100: (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(4-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



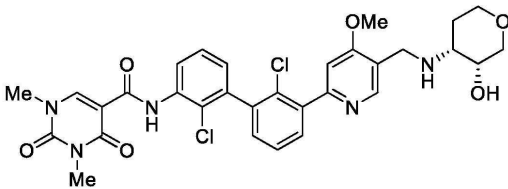
[0481]

[0482]

[0237] 화합물을 실시예 89의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-4-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (S)-5-아미노메틸피롤리딘-2-온 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-N-(2,2'-디클로로-3'-(4-메톡시-5-(((5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 2.48 - 2.33 (m, 3H), 1.99 - 1.86 (m, 1H). MS: C₃₁H₃₁Cl₂N₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 637.2, 실측치 636.9.

[0483]

실시예 101: N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-4-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



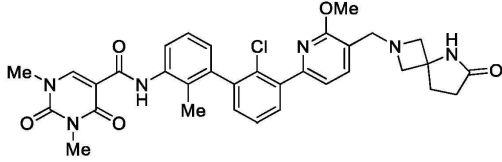
[0484]

[0485]

[0238] 화합물을 실시예 89의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-포르밀-4-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 (3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-피란-3-올 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2,2'-디클로로-3'-(5-(((3R,4R)-3-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)-4-메톡시피리딘-2-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.6, 7.6

Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.26 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.08 - 3.95 (m, 3H), 3.61 - 3.42 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 1H). MS: C₃₁H₃₂Cl₂N₅O₆ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 640.2, 실측치 639.9.

[0486] 실시예 102: N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-((6-옥소-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드



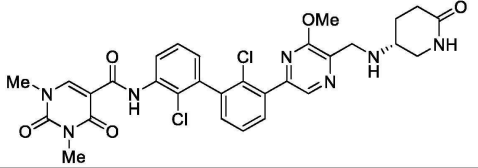
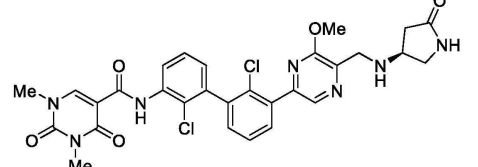
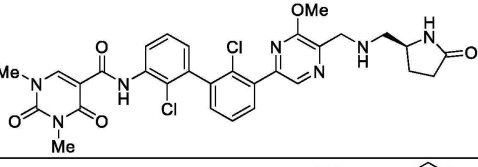
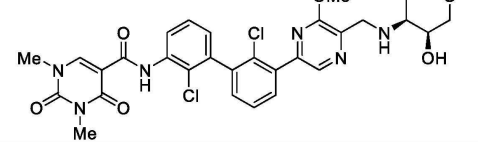
[0487]

[0239] 화합물을 실시예 89의 단계 d와 유사한 절차를 이용하여 N-(2'-클로로-3'-(5-포르밀-6-메톡시피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드 및 2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온으로부터 제조하였다. 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2'-클로로-3'-(6-메톡시-5-((6-옥소-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)메틸)피리딘-2-일)-2-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복사미드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (bs, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.32 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 2.07 (s, 3H). MS: C₃₃H₃₄ClN₆O₅ [M+H]⁺에 대한 (ES) m/z 계산치 629.2, 실측치 629.0.

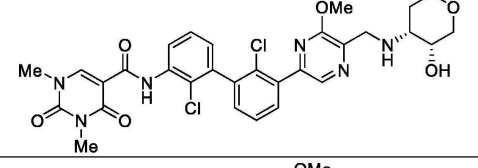
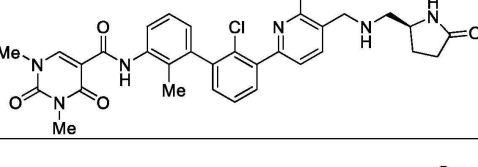
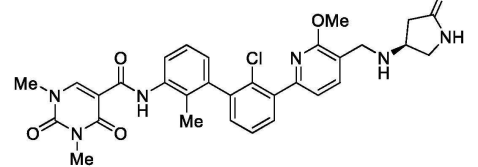
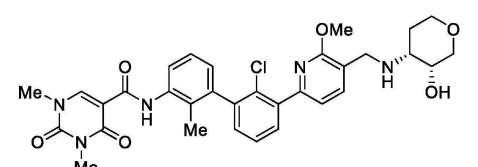
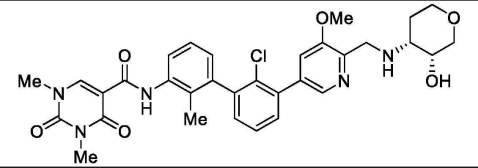
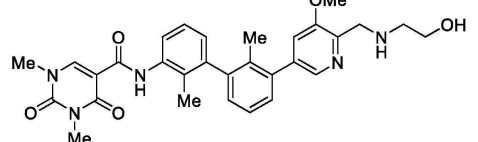
[0489] 생물학적 실시예: 효소 연결 면역흡착 분석 - ELISA

[0240] 96 웰 플레이트를 4°C에서 밤새 PBS 중 1 μg/mL의 인간 PD-L1(R&D로부터 입수함)으로 코팅하였다. 이후, 웰을 0.05% TWEEN-20을 함유하는 PBS(W/V) 중 2% BSA로 37°C에서 1시간 동안 블럭화하였다. 플레이트를 PBS/0.05% TWEEN-20으로 3회 세척하고, 화합물을 희석 배지에서 연속 희석(1:5)하고 ELISA 플레이트에 첨가하였다. 인간 PD-1 및 비오틴 0.3 μg/mL(ACRO Biosystems)를 첨가하고 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, PBS/0.05% TWEEN-20으로 3회 세척하였다. 제2 블럭은 PBS(W/V)/0.05% TWEEN-20 중 2% BSA를 사용하여 37°C에서 10분 동안 수행하고 플레이트를 PBS/0.05% TWEEN-20으로 3회 세척하였다. 스트렙타비딘-HRP(Streptavidin-HRP)를 37°C에서 1시간 동안 첨가한 후, 플레이트를 PBS/0.05% TWEEN-20으로 3회 세척하였다. TMB 기질을 첨가하고 37°C에서 20분 동안 반응시켰다. 정지 용액(2 N 수성 H₂SO₄)을 첨가하였다. 흡광도는 마이크로 플레이트 분광 광도계를 사용하여 450 nm에서 관독되었다. 결과는 표 1에 나와 있다: IC₅₀ 값은 다음과 같이 제공된다: 1000 내지 10,000 nM(+); 10 내지 1000 nM(++); 10 nM(+++) 미만.

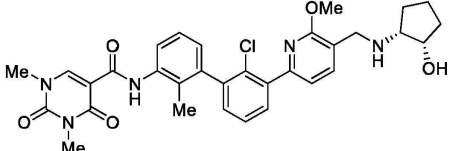
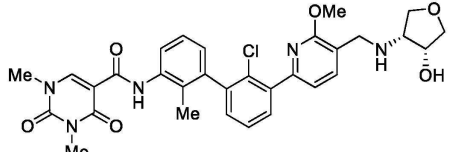
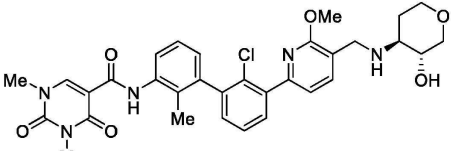
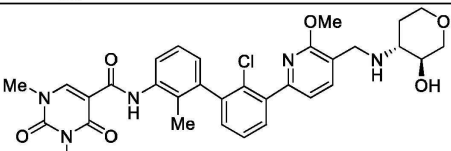
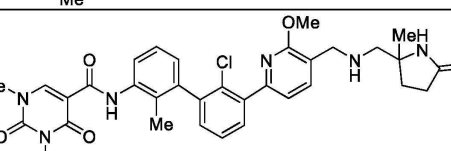
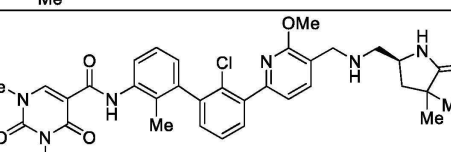
[0491] 표 1

화합물	구조	ELISA IC ₅₀
1.001		+++
1.002		+++
1.003		+++
1.004		+++

[0492]

1.005		+++
1.006		+++
1.007		+++
1.008		+++
1.009		+++
1.010		+++

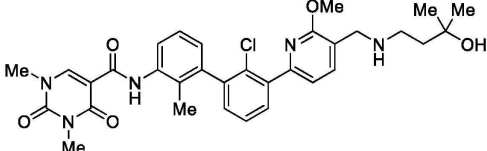
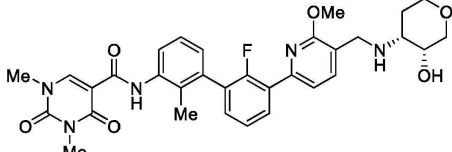
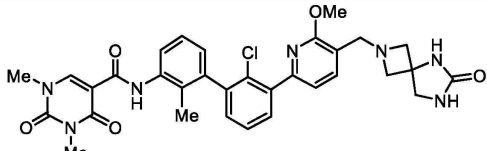
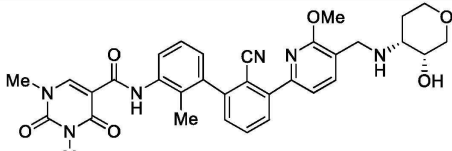
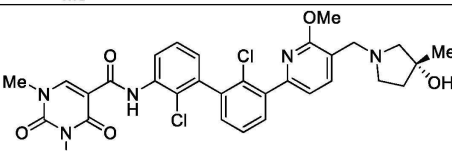
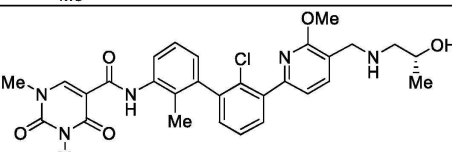
[0493]

1.011		+++
1.012		+++
1.013		+++
1.014		+++
1.015		+++
1.016		+++

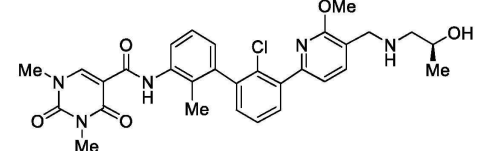
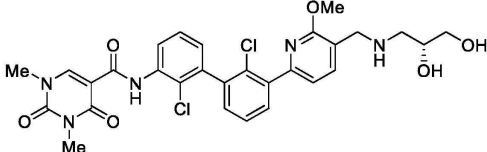
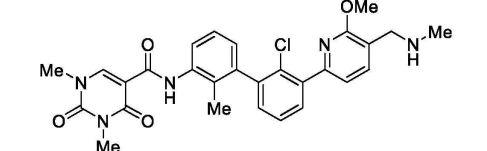
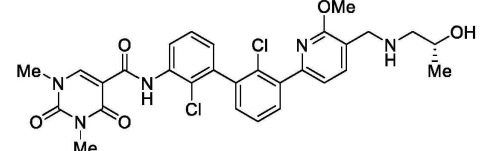
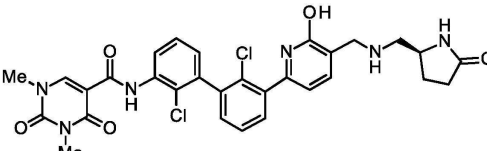
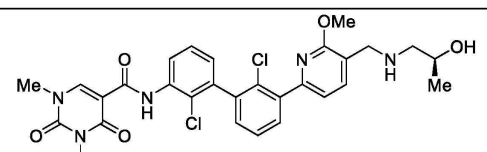
[0494]

1.017		+++
1.018		+++
1.019		+++
1.020		+++
1.021		+++
1.022		+

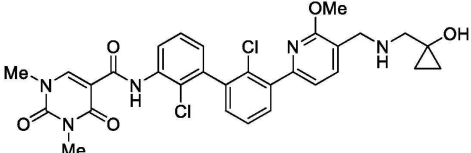
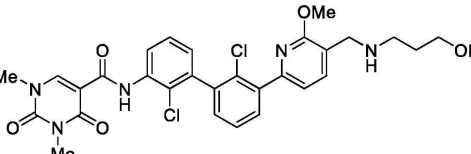
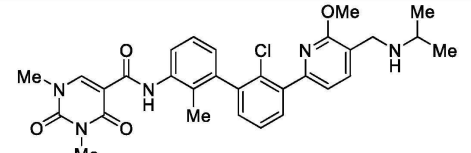
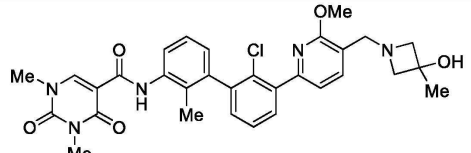
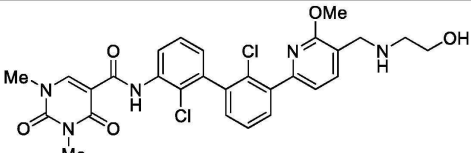
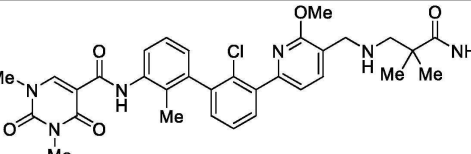
[0495]

1.023		+++
1.024		+++
1.025		+++
1.026		+++
1.027		+++
1.028		+++

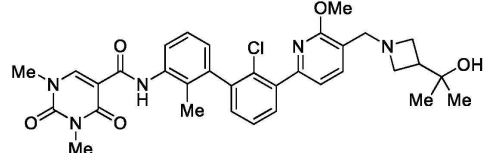
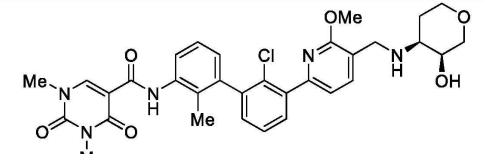
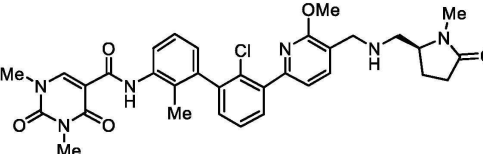
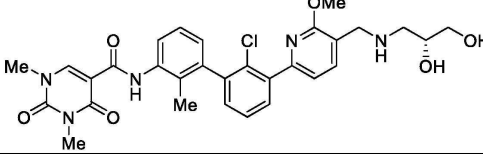
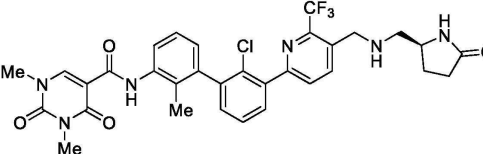
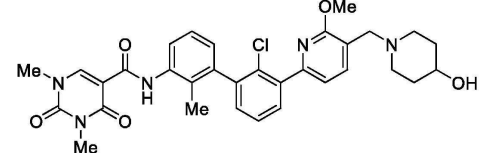
[0496]

1.029		+++
1.030		+++
1.031		+++
1.032		+++
1.033		++
1.034		+++

[0497]

1.035		+++
1.036		+++
1.037		+++
1.038		+++
1.039		+++
1.040		+++

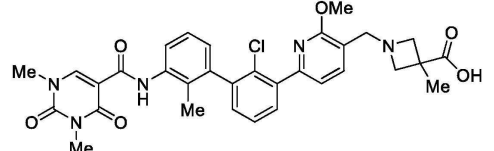
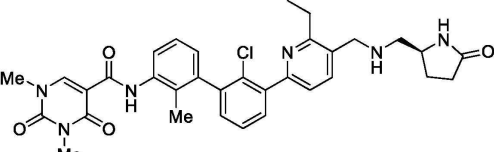
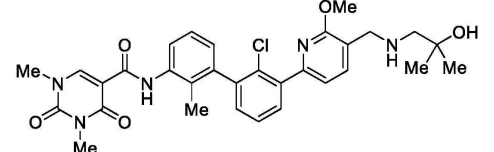
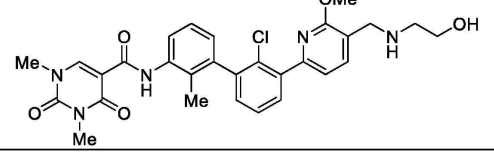
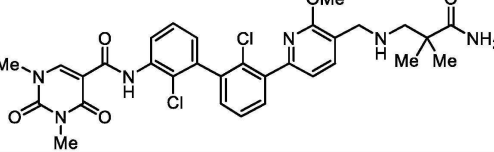
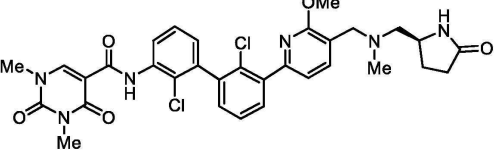
[0498]

1.041		+++
1.042		+++
1.043		+++
1.044		+++
1.045		+++
1.046		+++

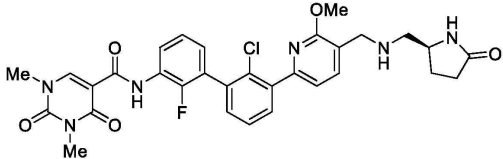
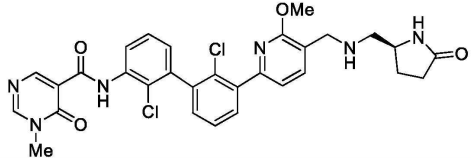
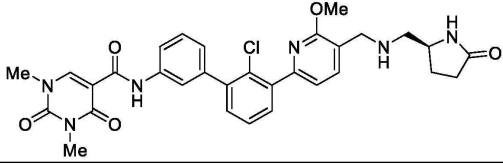
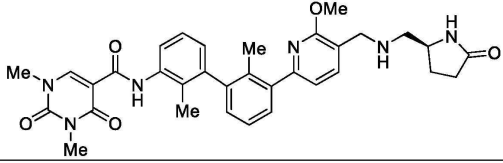
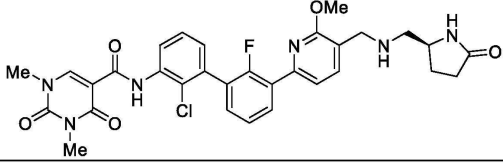
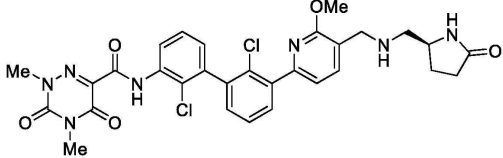
[0499]

1.047		+++
1.048		+++
1.049		+++
1.050		+++
1.051		+++
1.052		+++

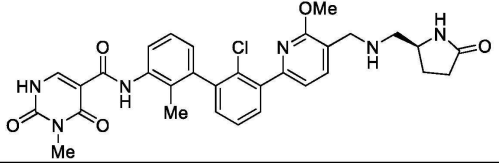
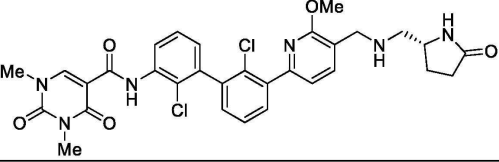
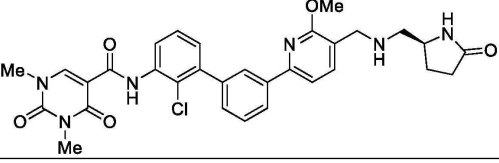
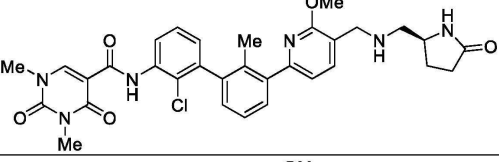
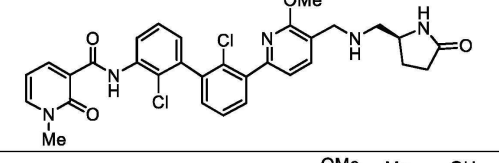
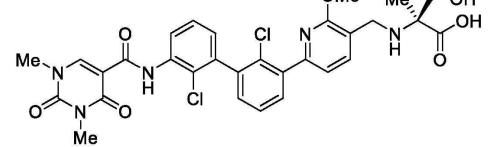
[0500]

1.053		+++
1.054		+++
1.055		+++
1.056		+++
1.057		+++
1.058		++

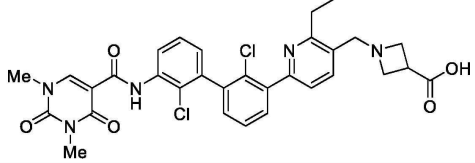
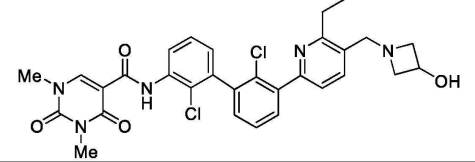
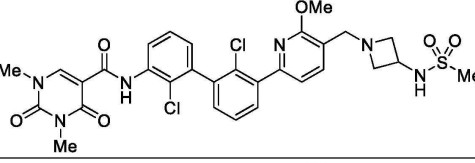
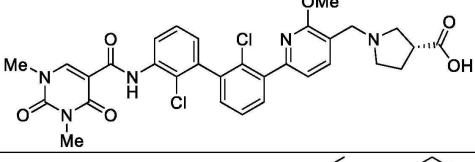
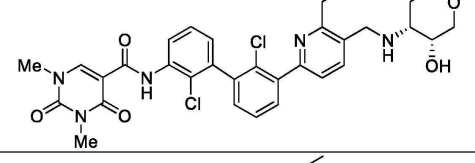
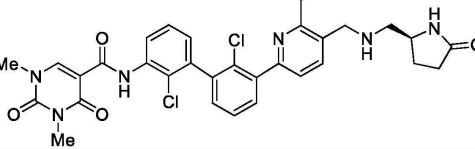
[0501]

1.059		+++
1.060		+++
1.061		+++
1.062		+++
1.063		+++
1.064		+++

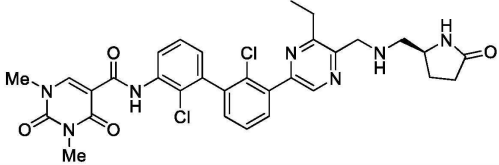
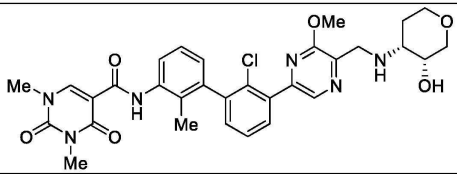
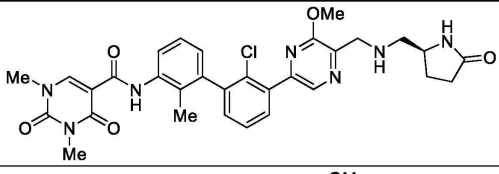
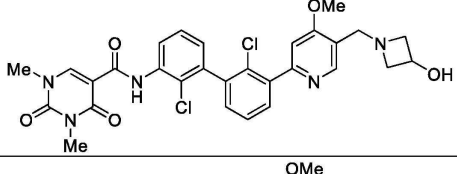
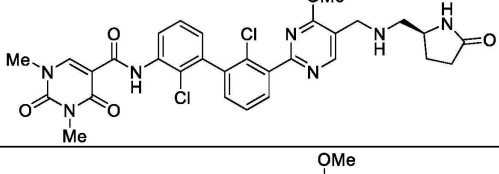
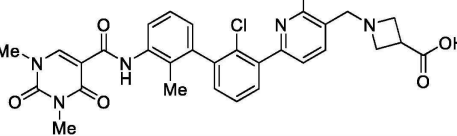
[0502]

1.065		+++
1.066		+++
1.067		+++
1.068		+++
1.069		+++
1.070		+++

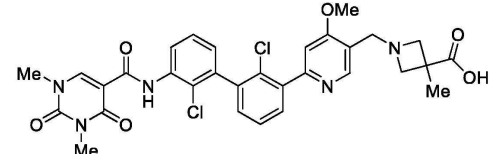
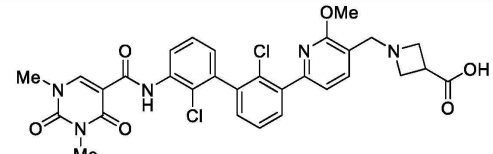
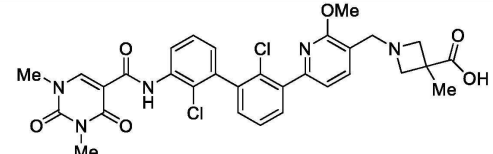
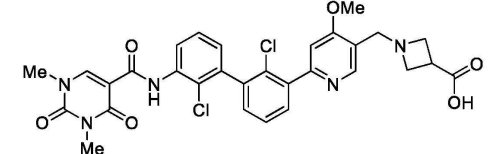
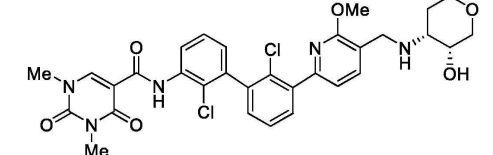
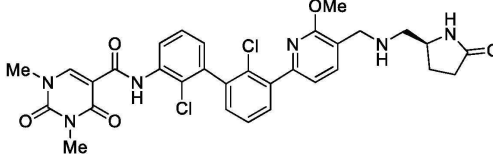
[0503]

1.071		+++
1.072		++
1.073		+++
1.074		+++
1.075		+++
1.076		+++

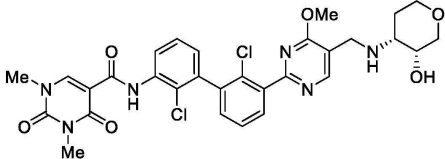
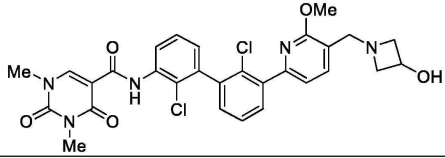
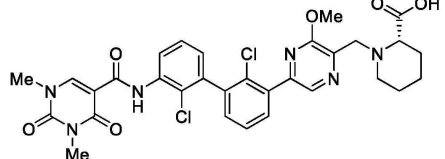
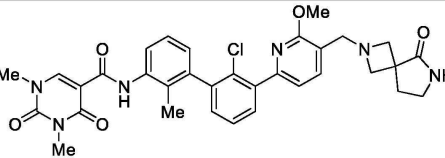
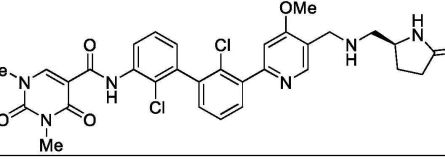
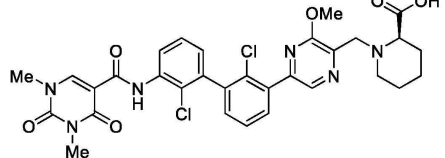
[0504]

1.077		+++
1.078		+++
1.079		+++
1.080		++
1.081		+++
1.082		+++

[0505]

1.083		+++
1.084		+++
1.085		+++
1.086		+++
1.087		+++
1.088		+++

[0506]

1.089		+++
1.090		+++
1.091		+++
1.092		+++
1.093		+++
1.094		+++

[0507]

1.095		+++
1.096		+++
1.097		+++
1.098		+++
1.099		+++
1.100		+++

[0508]

1.101		+++
1.102		+++

[0509]

[0510]

[0241] 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최상의 모드를 포함하여 본 발명의 특정 구현예가 본원에 기술된다. 전술한 설명을 읽으면, 개시된 구현예의 변형이 당업계에서 일하는 개인에게 명백해질 수 있고, 숙련된 기술자가 그러한 변형을 적절하게 사용할 수 있을 것으로 예상된다. 따라서, 본 발명이 본원에서 구체적으로 기술된 것과는 다르게 실시되는 것과 본 발명이 적용 가능한 범위가 허용하는 바에 따라 본원에 첨부된 청구범위에 인용된 주제의 모든 수정 및 등가물을 포함하는 것이 의도된다. 더욱이, 본원에서 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 모든 가능한 변형에서 전술한 요소의 임의의 조합이 본 발명에 포함된다.

[0511]

[0242] 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 출원, 수탁 번호 및 다른 참고 문헌은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 인용에 의해 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 본원에 인용에 의해 포함된다.

[0512]