



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0136622
(43) 공개일자 2023년09월26일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 C07D 487/04 (2022.08) A61K 31/519 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7027620</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년01월12일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년08월14일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/CA2022/050038</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/150911 국제공개일자 2022년07월21일</p> <p>(30) 우선권주장 63/136,782 2021년01월13일 미국(US) 63/262,040 2021년10월04일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인 쓰리브 테라퓨틱스 인크. 캐나다 에이치7브이 5비7 퀘벡 라발 불바드 카르티에 웨스트 500</p> <p>(72) 발명자 비달, 마크 캐나다 에이치7브이 5비7 퀘벡, 라발 불러바드 카르티에 우에스트 500 칼리파, 마루아 캐나다 에이치7브이 5비7 퀘벡, 라발 불러바드 카르티에 우에스트 500 매콰이어, 마틴 미국 12903 뉴욕, 플랫스버그 아파트먼트 413 유에스 오벌 70</p> <p>(74) 대리인 남호현</p> |
|--|---|

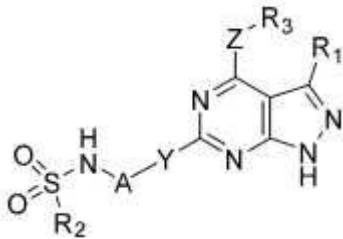
전체 청구항 수 : 총 195 항

(54) 발명의 명칭 SGK-1의 저해를 위한 피라졸로[3,4-D]피리미딘-6-일-설폰아미드 유도체

(57) 요약

화학식 I의 화합물,

[화학식 I]



및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이, 예를 들어, 긴 QT 증후군, 심부전, 부정맥, 허혈 손상, 허혈 경색증, 심장 섬유증, 혈관 증식, 재협착, 확장 심근병증, 스텐트 실패, 전립선암, 간질, 결장직장암, 유방암, 파킨슨병 및 라포라병과 같은 병태의 치료를 위한 SGK-1의 저해제로서 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/08 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 9/00 (2018.01)

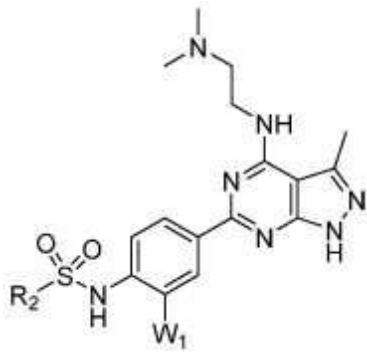
명세서

청구범위

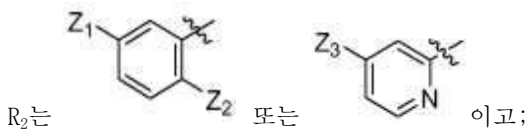
청구항 1

화학식 Vb의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 Vb]



상기 식에서,



Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로젠, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z₃은 H, 할로젠, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W₁은 H 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

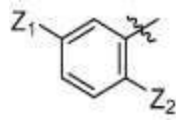
청구항 2

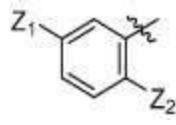
제1항에 있어서, W₁은 F인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, W₁은 Cl인, 화합물.

청구항 4

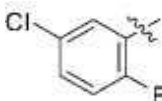
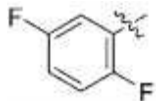


제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는  인, 화합물.

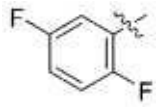
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 Cl, F, -CH₃, -CN, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

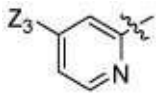
청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는  또는  인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는  인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는  인, 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, Z₃은 H, Cl, F, -CH₃, -CN, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 10

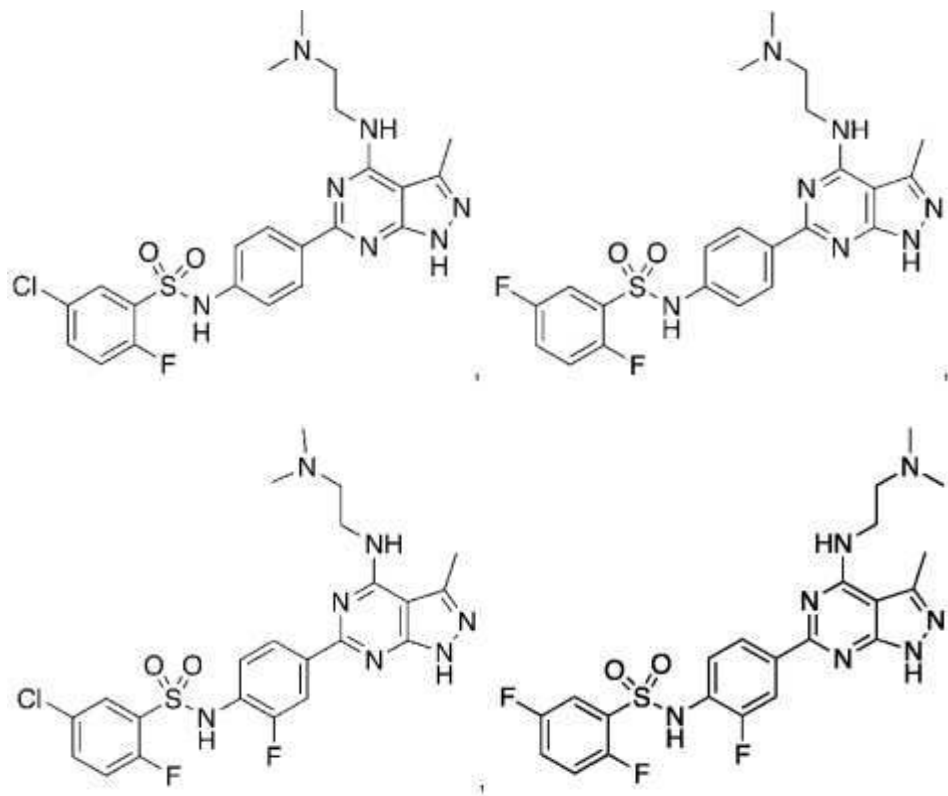
제8항 또는 제9항에 있어서, Z₃은 H, -CH₃, -CF₃, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

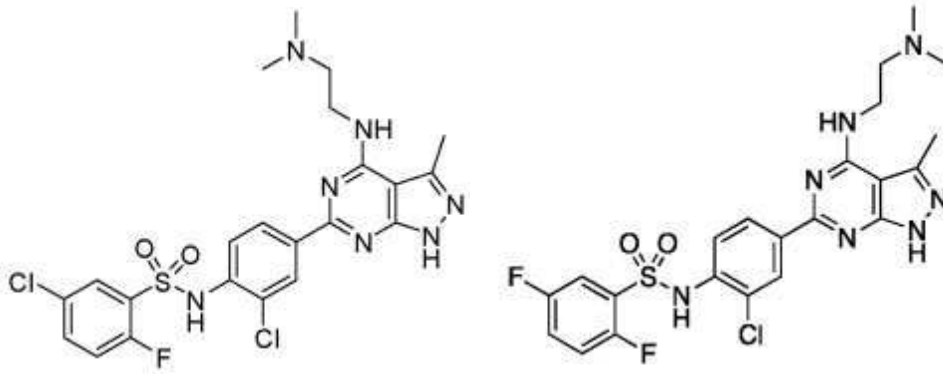
청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Z₃은 -CH₃, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서,

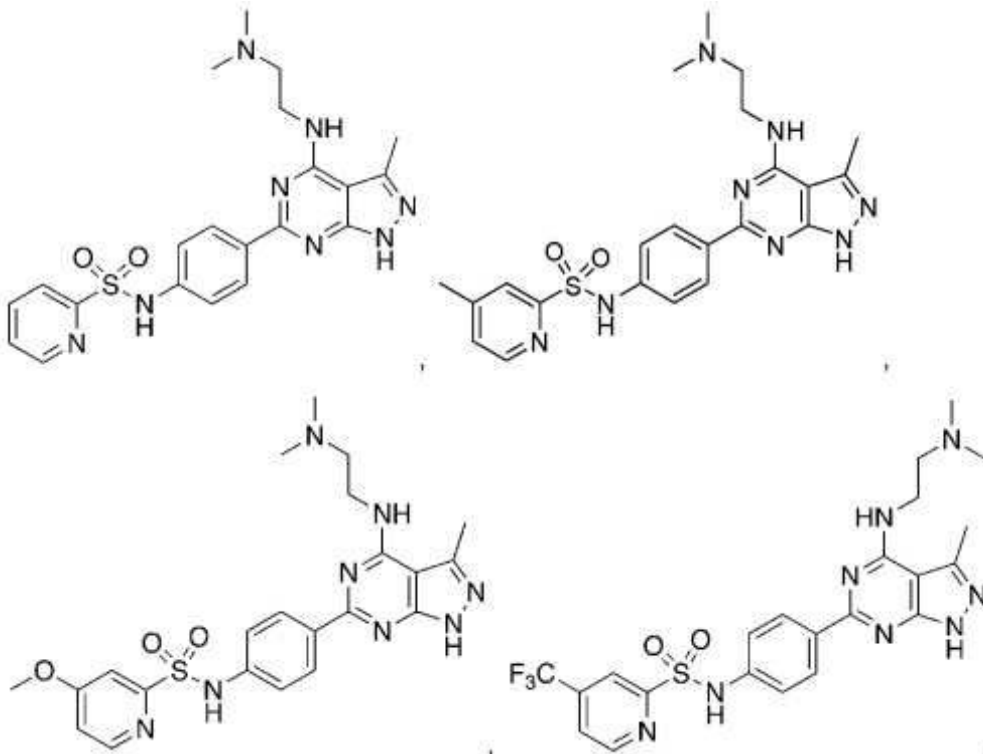


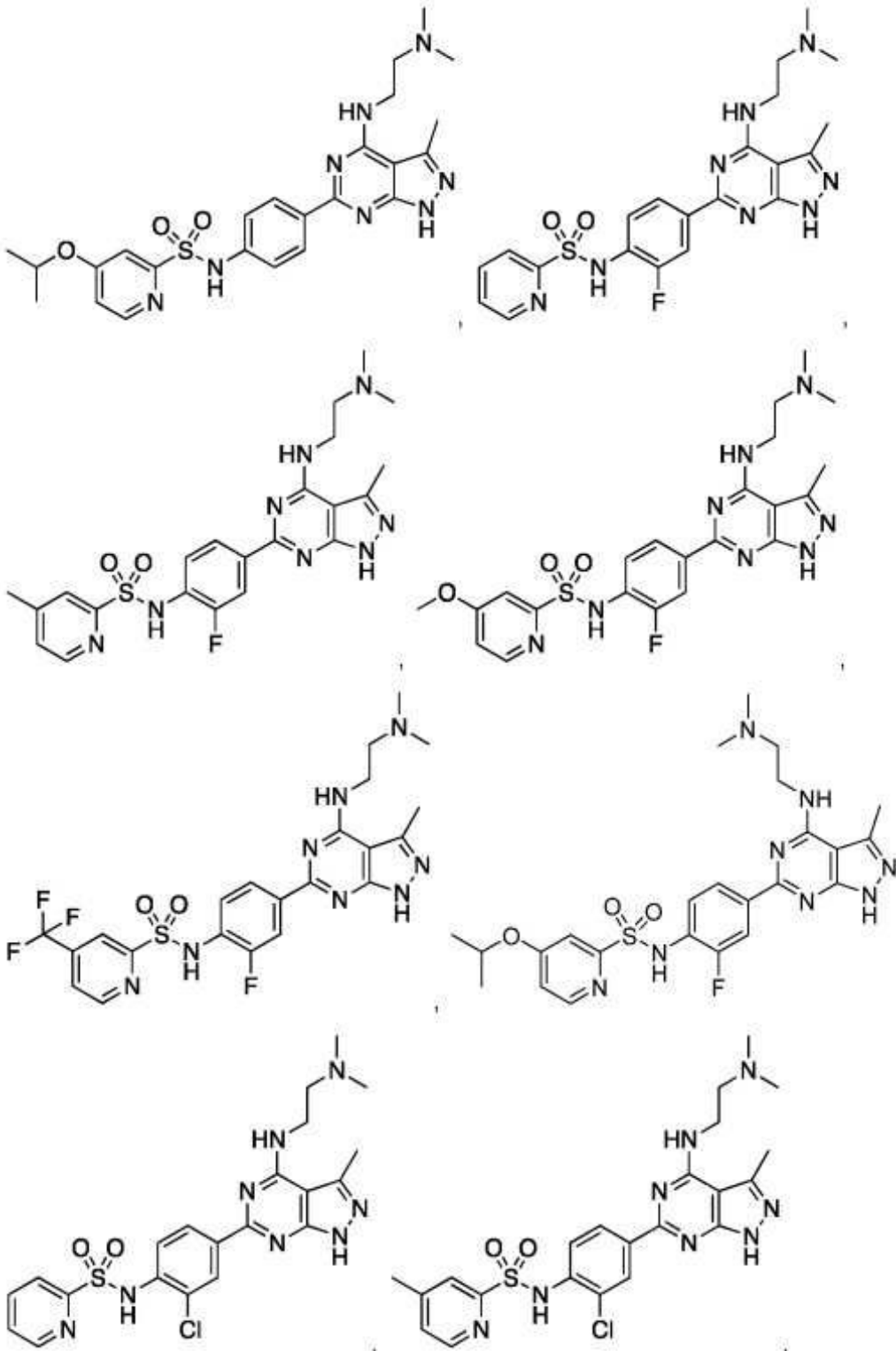


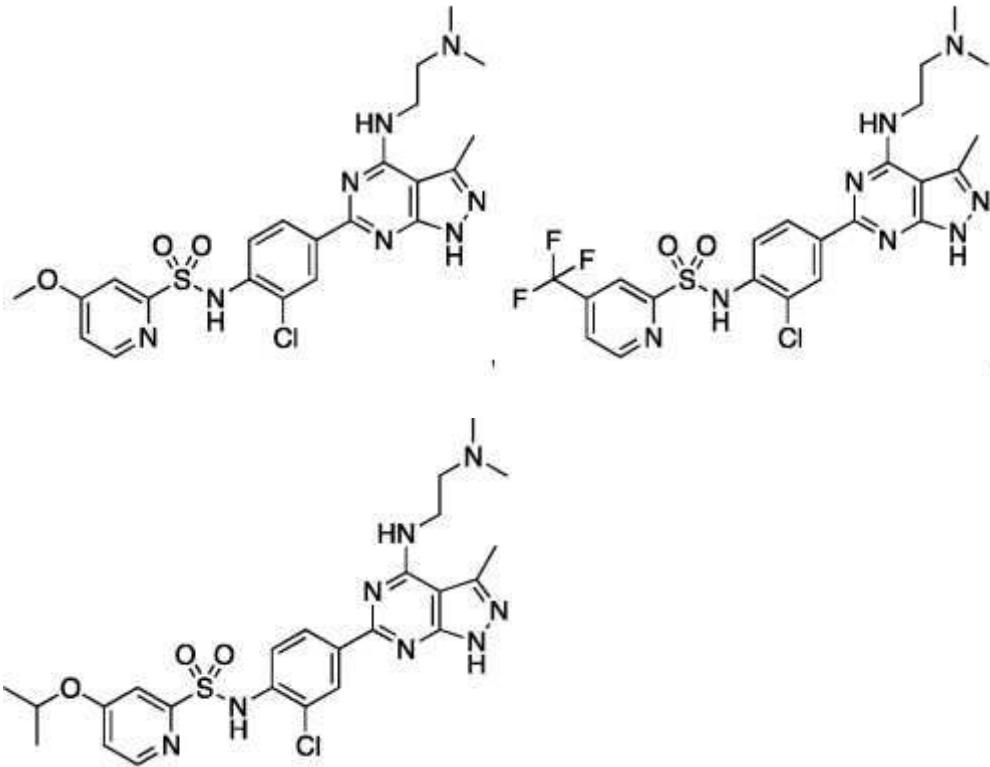
인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항에 있어서,





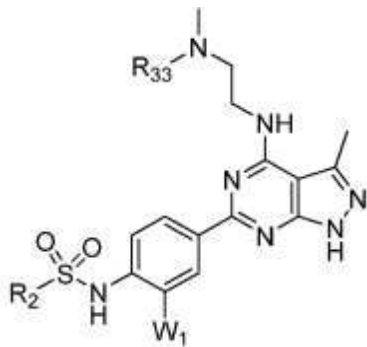


인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

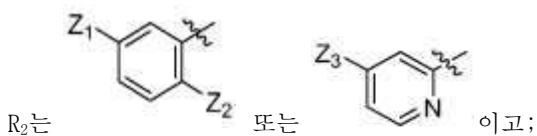
청구항 14

화학식 V의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 V]



상기 식에서,



Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로젠, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z₃은 H, 할로젠, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W₁은 H 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃₃은 -CH₃ 또는 -(CH₂)₂-OR₂₇이고;

R₂₇은 H, -C(=O)-(C₁-C₄)알킬, α-카르복실 기에 의해 결합된 천연 아미노산 및 P(=O)(OH)₂로 이루어진 군으로부터 선택됨.

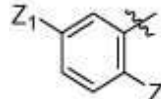
청구항 15

제14항에 있어서, W₁은 F인, 화합물.

청구항 16

제14항에 있어서, W₁은 Cl인, 화합물.

청구항 17

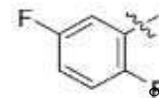
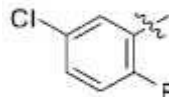


제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는

청구항 18

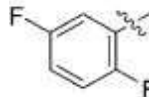
제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 Cl, F, -CH₃, -CN, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 19



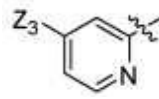
제14항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는

청구항 20



제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는

청구항 21



제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는

청구항 22

제21항에 있어서, Z₃은 H, Cl, F, -CH₃, -CN, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, Z₃은 H, -CH₃, -CF₃, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, Z₃은 -CH₃, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 25

제14항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R₃₃은 -CH₃인, 화합물.

청구항 26

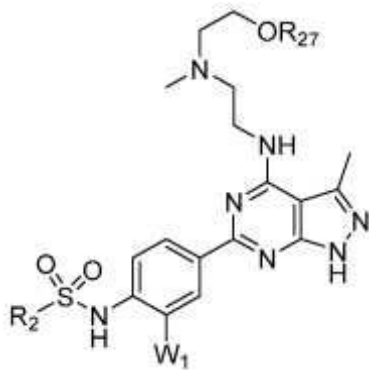
제14항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R₃₃은 -(CH₂)-(CH₂)-OR₂₇인, 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, R₂₇은 H 및 -C(=O)-(C₁-C₄)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

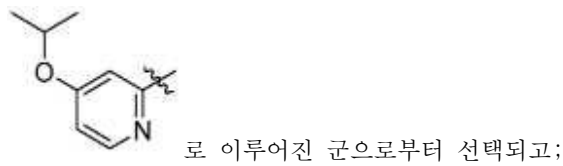
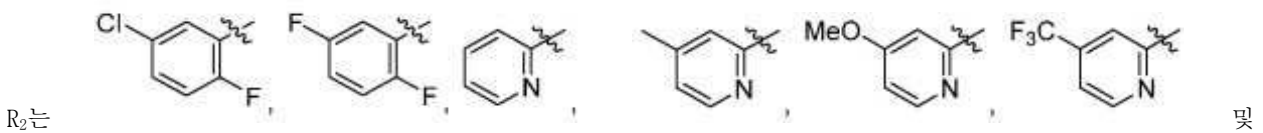
청구항 28

제14항에 있어서,

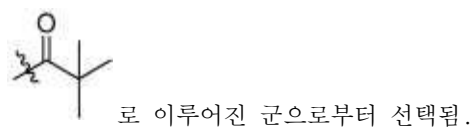
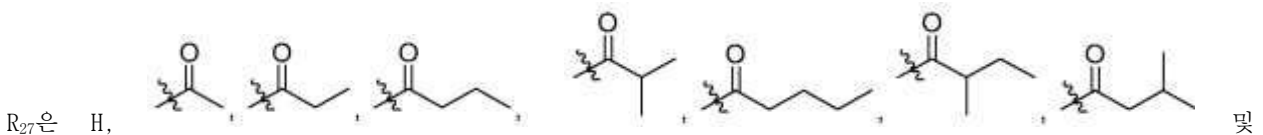


인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

상기 식에서,

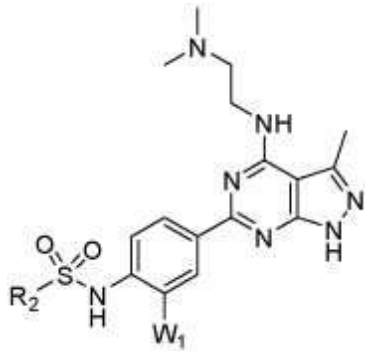


W₁은 H, Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;



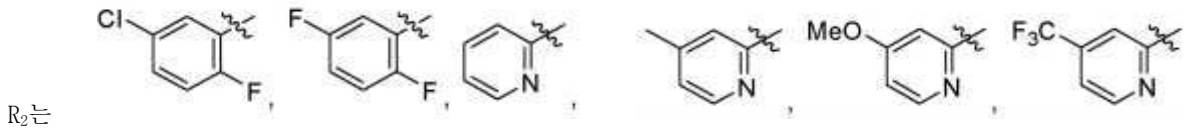
청구항 29

제14항에 있어서,

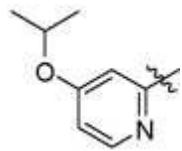


인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

상기 식에서,



및

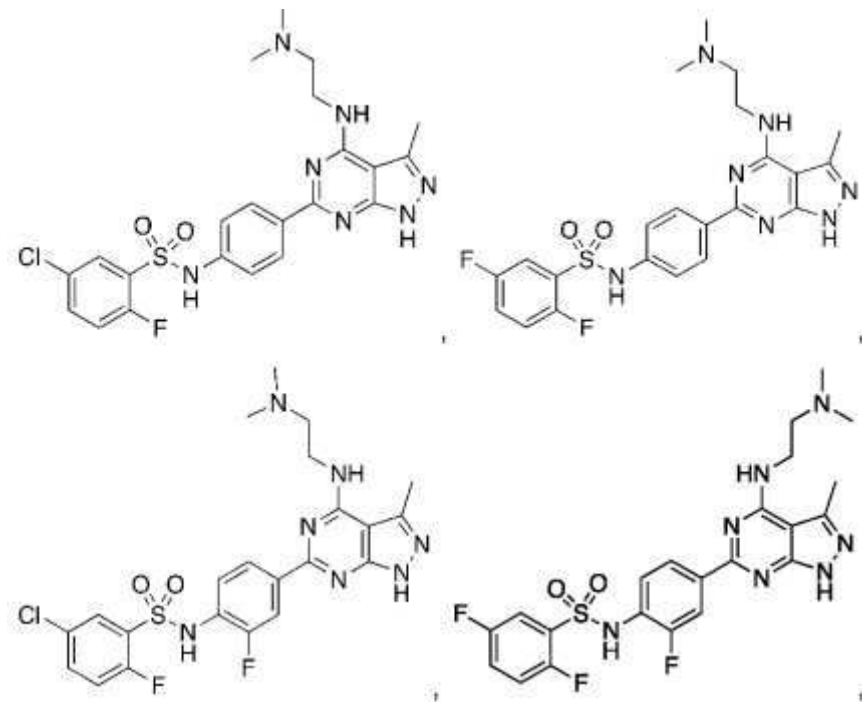


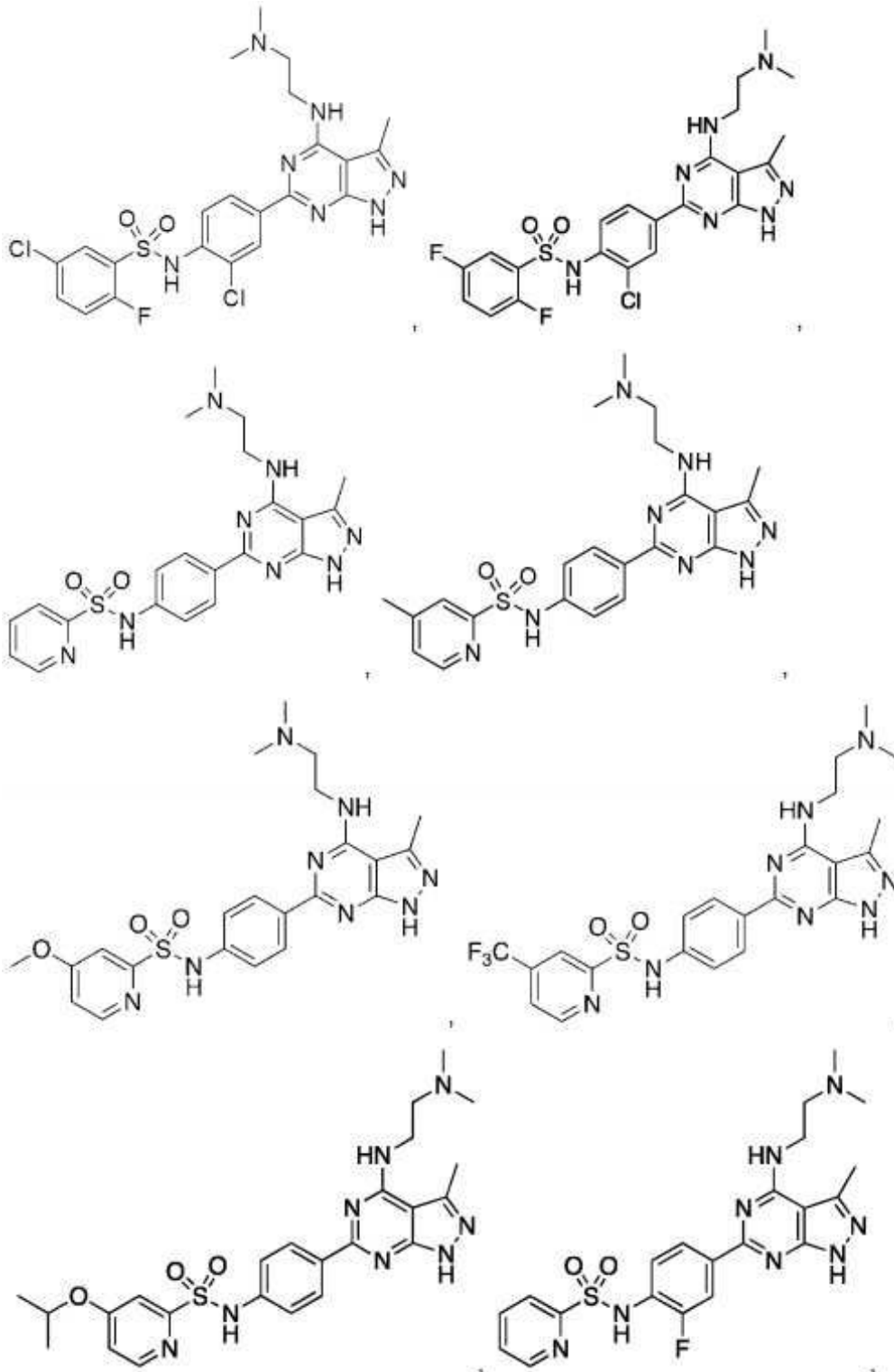
로 이루어진 군으로부터 선택되고;

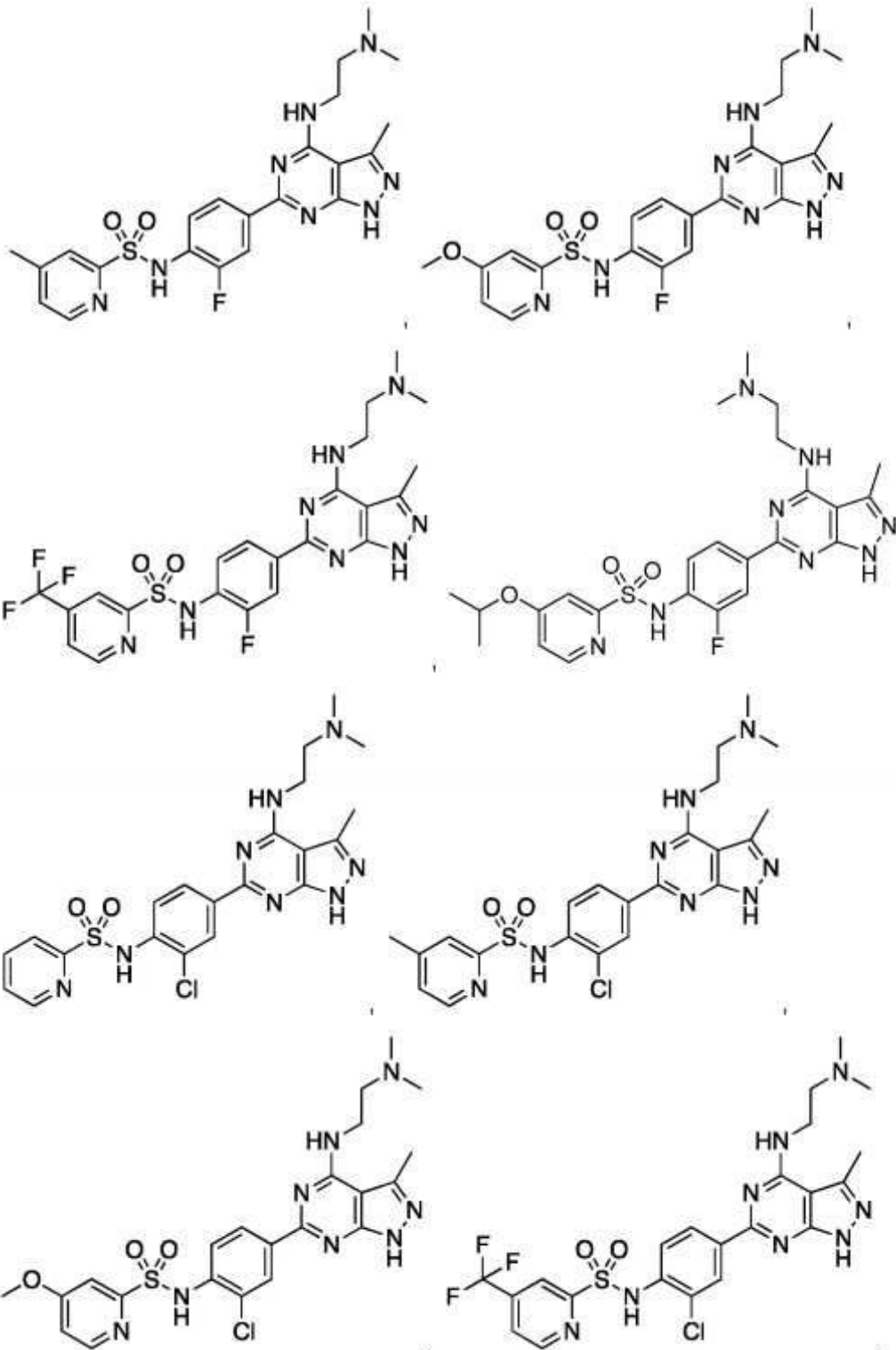
W₁은 H, Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택됨.

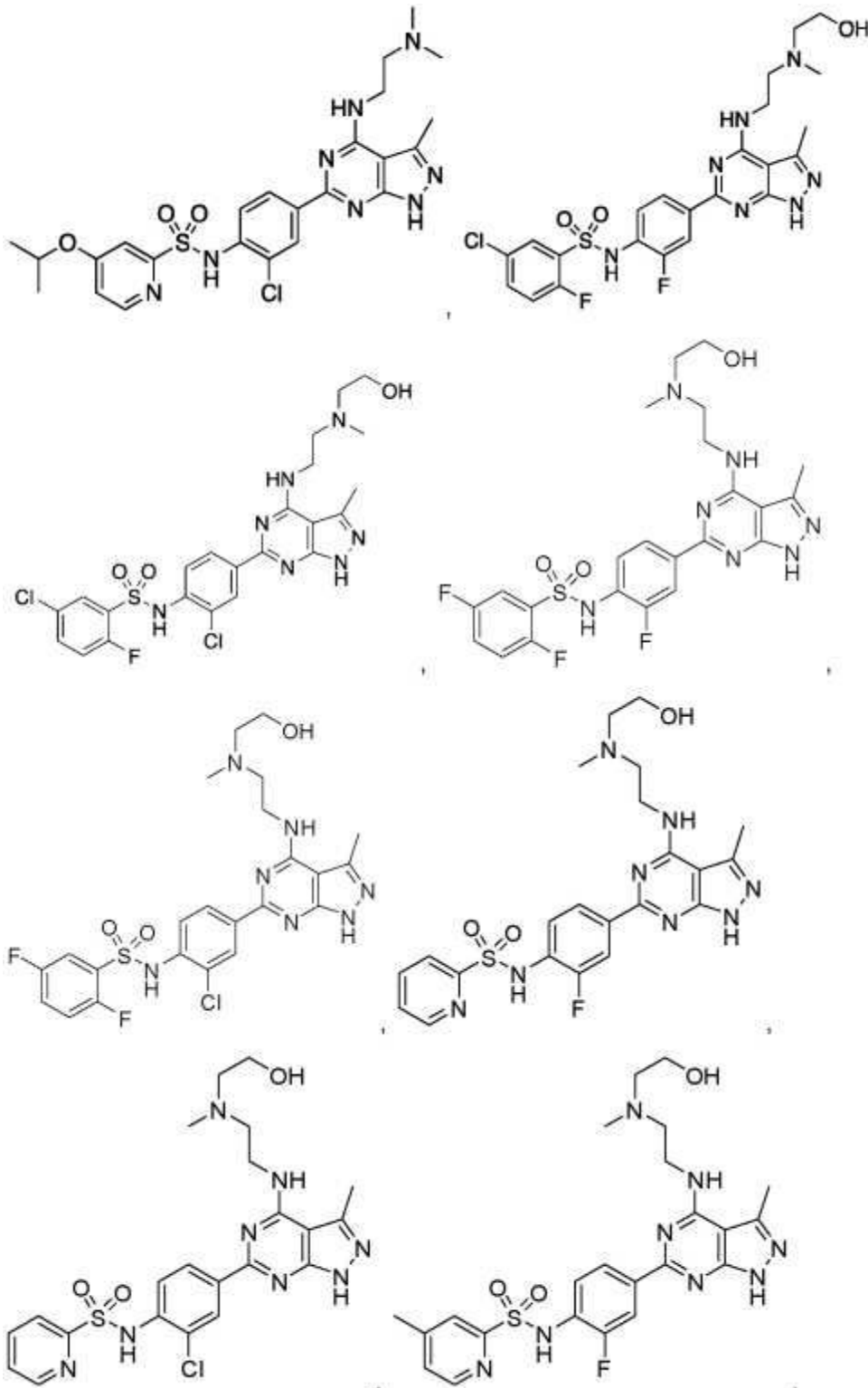
청구항 30

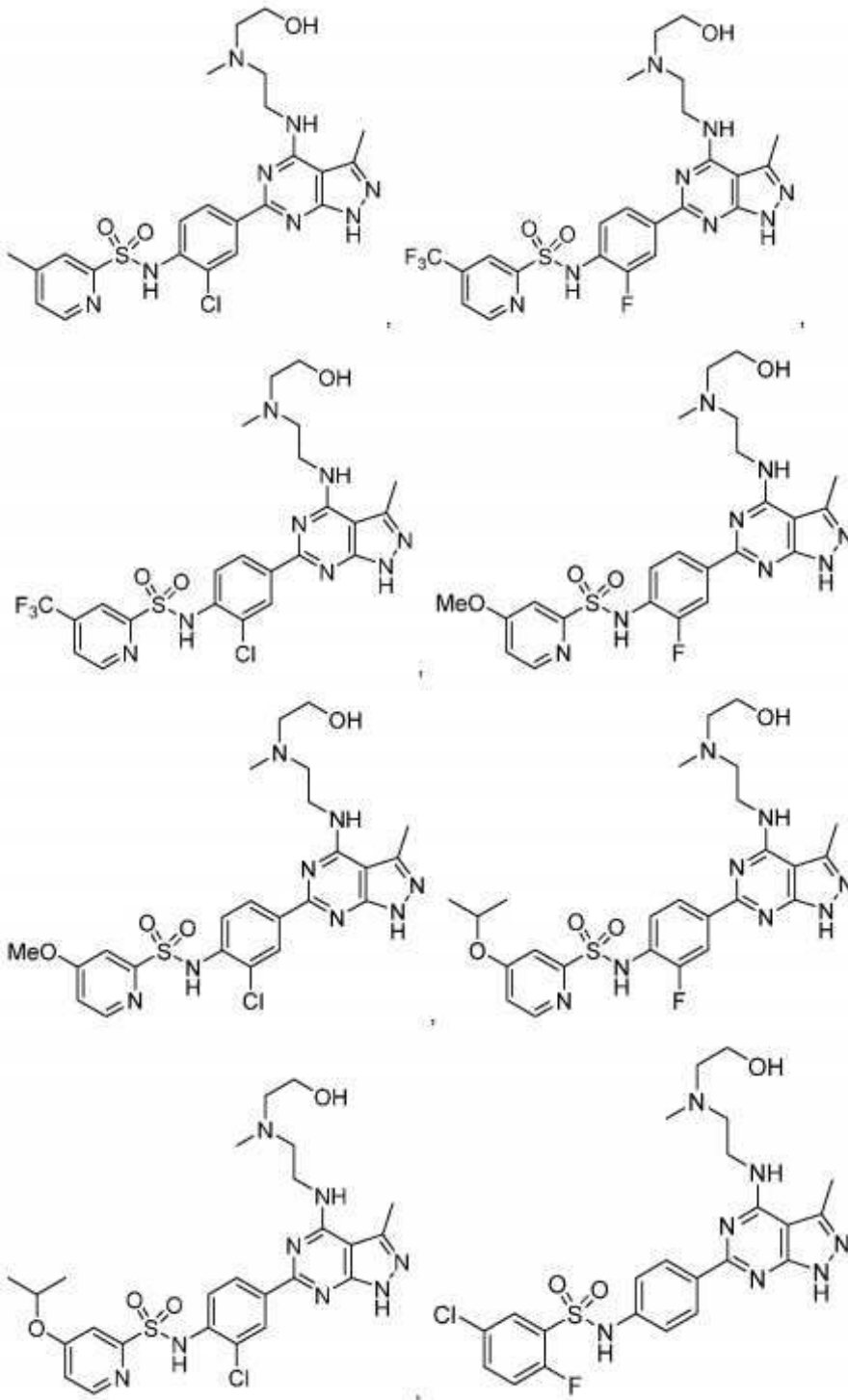
제14항에 있어서,

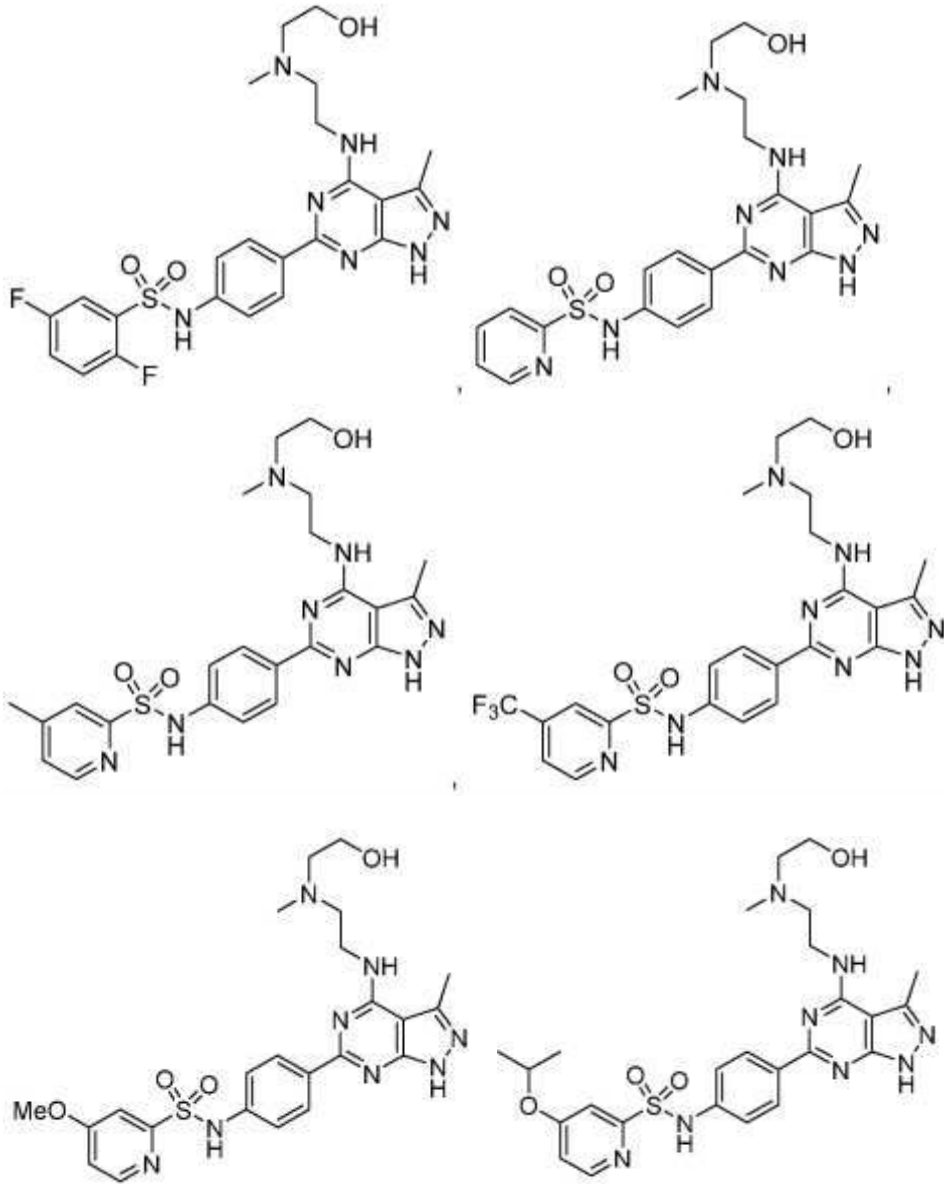










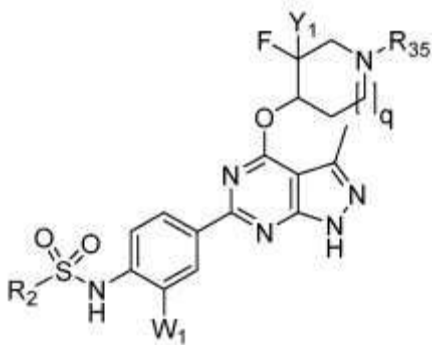


인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 31

화학식 VI의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

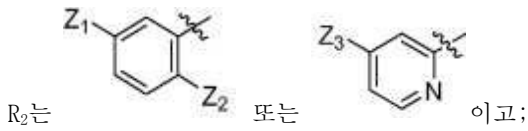
[화학식 VI]



상기 식에서,

Y_1 은 H 또는 F이고;

q 는 0 또는 1이고;



Z_1 및 Z_2 는 서로 독립적으로 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, $-OH$, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-CF_3$ 및 $-CN$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z_3 은 H, 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, $-OH$, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-CF_3$ 및 $-CN$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W_1 은 H 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{35} 는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R_{50} 에 의해 치환 또는 비치환된 (C_1-C_4) -알킬, 또는 H이고;

R_{50} 은 할로젠, $-OR_{27}$, $-O-(C_1-C_4)$ -알킬, $-CF_3$ 및 $-CN$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

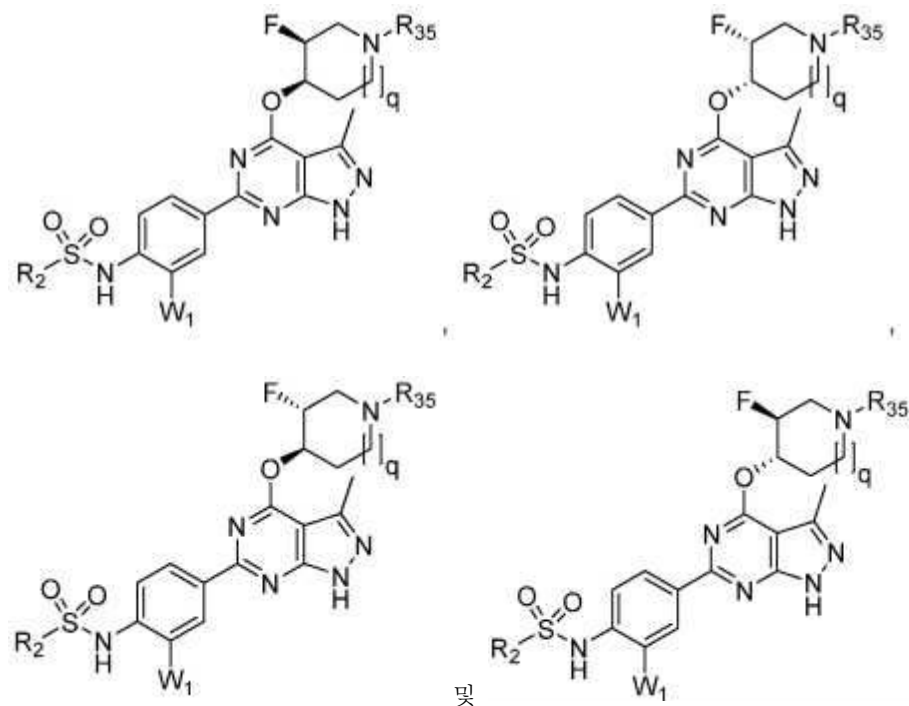
R_{27} 은 H, $-C(=O)-(C_1-C_4)$ 알킬, α -카르복실 기에 의해 결합된 천연 아미노산 및 $P(=O)(OH)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 32

제31항에 있어서, Y_1 은 H인, 화합물.

청구항 33

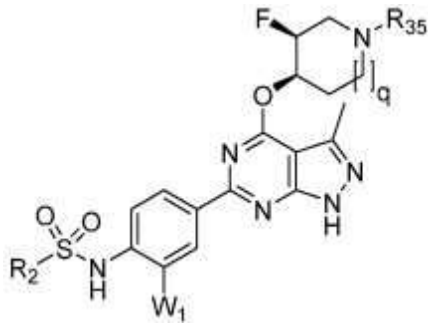
제31항 또는 제32항에 있어서,



로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 34

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 35

제31항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, q는 1인, 화합물.

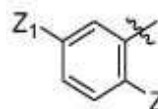
청구항 36

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, W₁은 F인, 화합물.

청구항 37

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, W₁은 Cl인, 화합물.

청구항 38

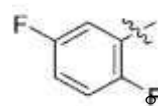
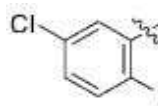


제31항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는

청구항 39

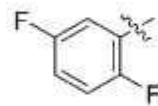
제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 Cl, F, -CH₃, -CN, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 40



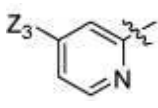
제31항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는

청구항 41



제31항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는

청구항 42



제31항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는

청구항 43

제42항에 있어서, Z₃은 H, Cl, F, -CH₃, -CN, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, Z₃은 H, -CH₃, -CF₃, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, Z₃은 -CH₃, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 46

제31항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R₂₇은 H 및 -C(=O)-(C₁-C₄)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 47

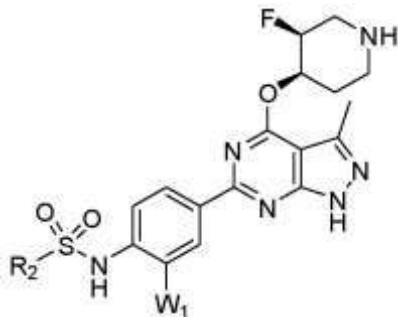
제31항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R₃₅는 H 또는 (C₁-C₄)-알킬, 비치환된 (C₁-C₄)-알킬인, 화합물.

청구항 48

제31항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R₃₅는 H인, 화합물.

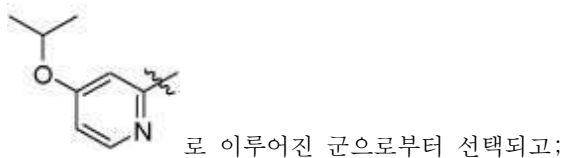
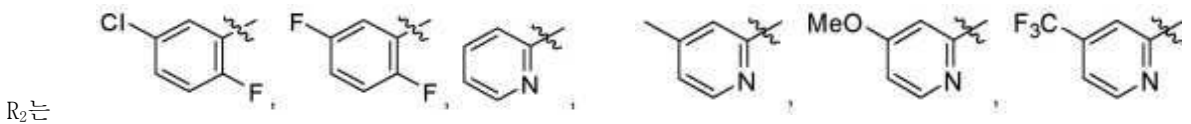
청구항 49

제31항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

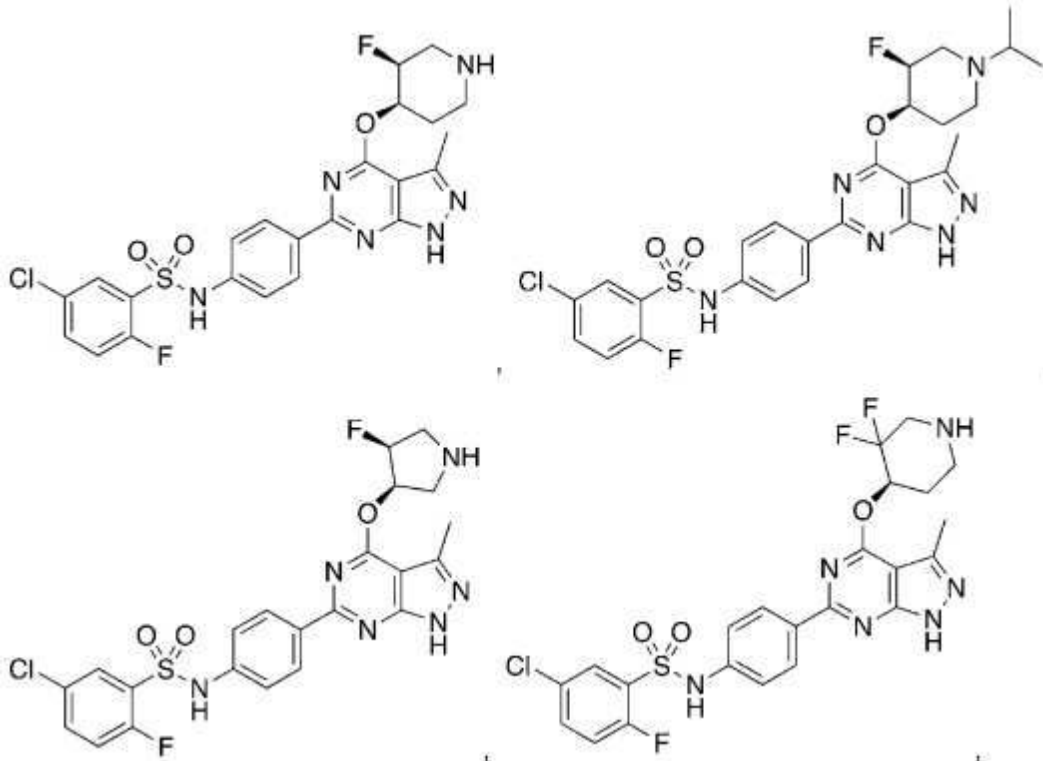
상기 식에서,

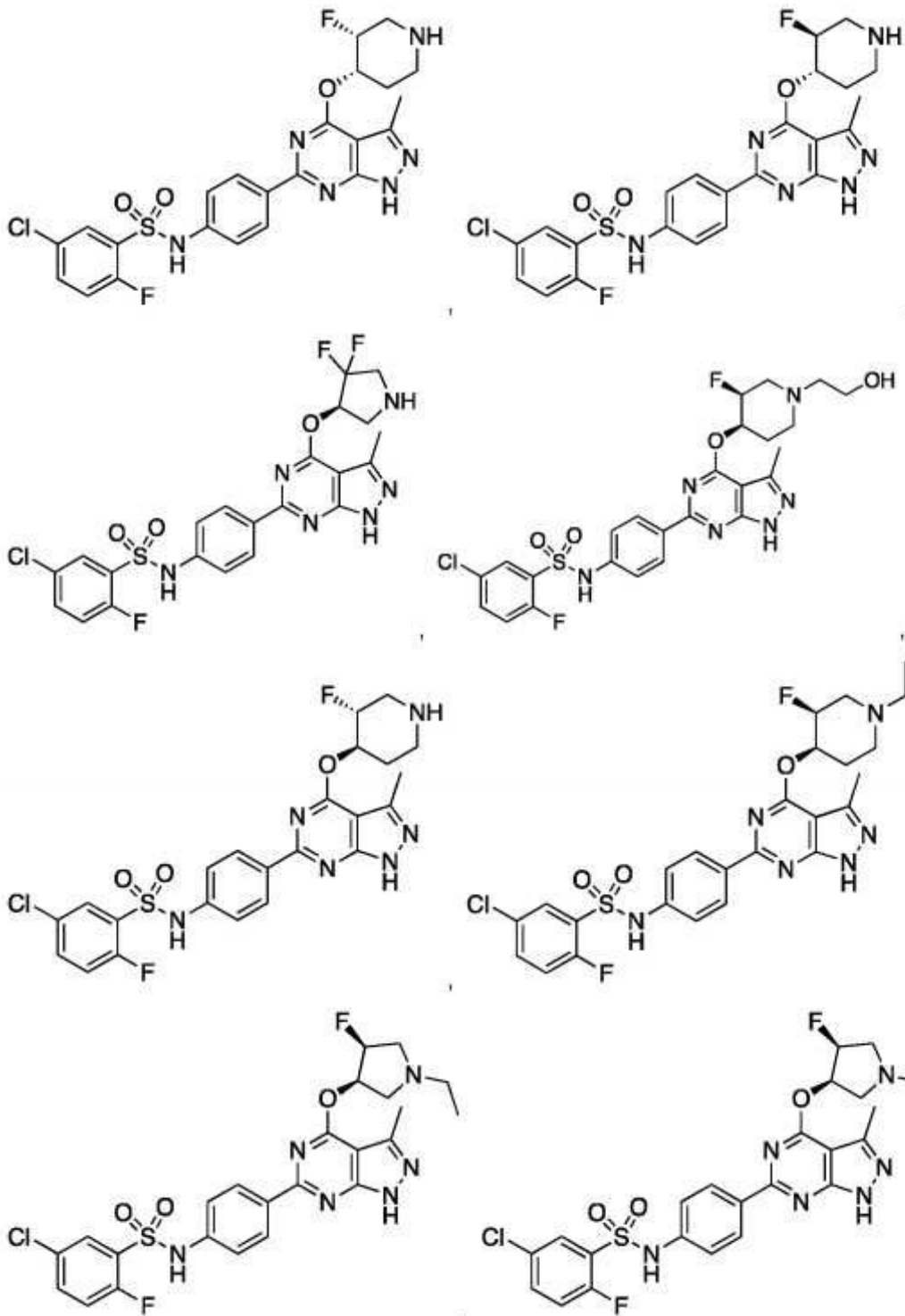


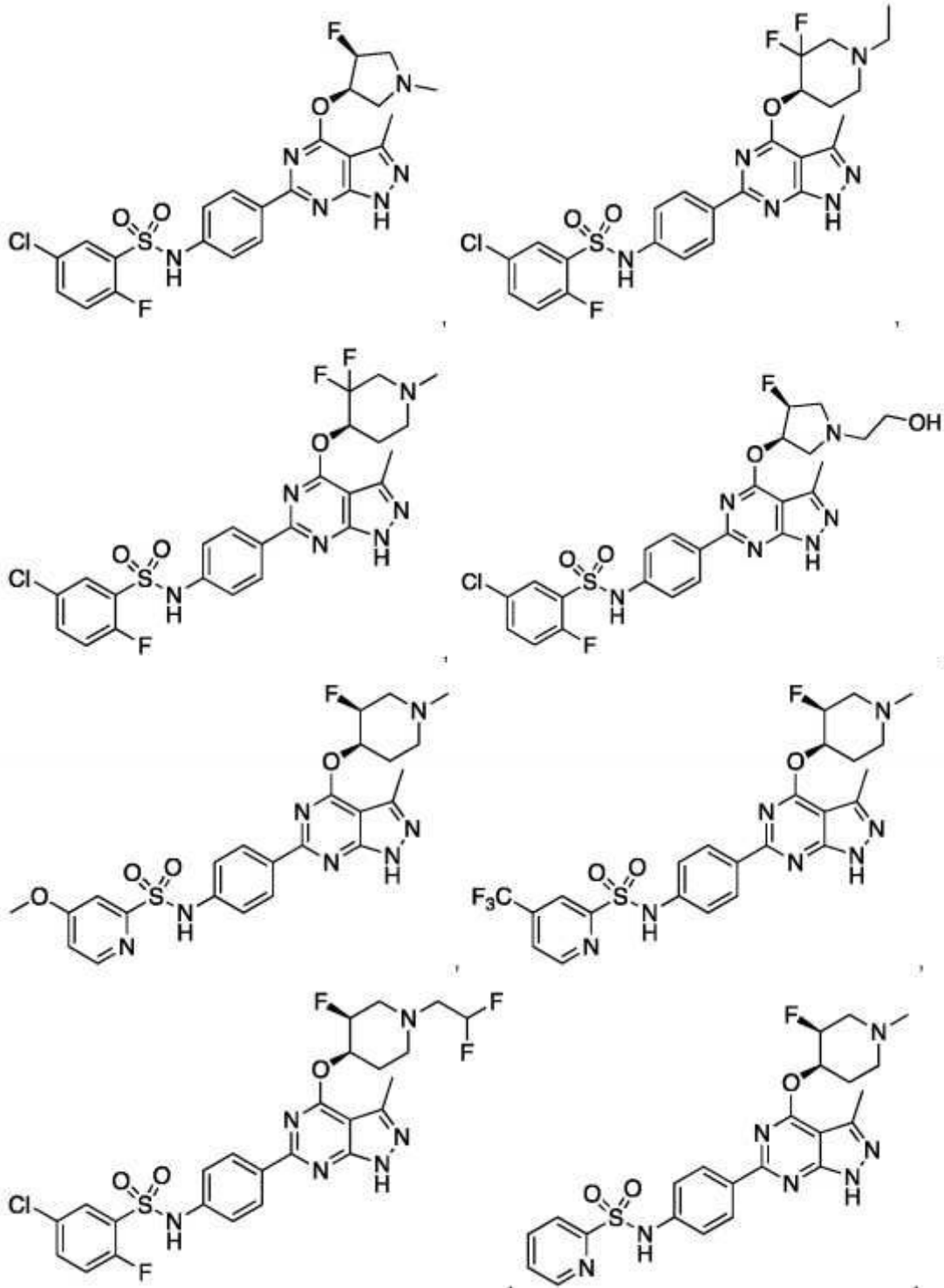
W₁은 H, Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택됨.

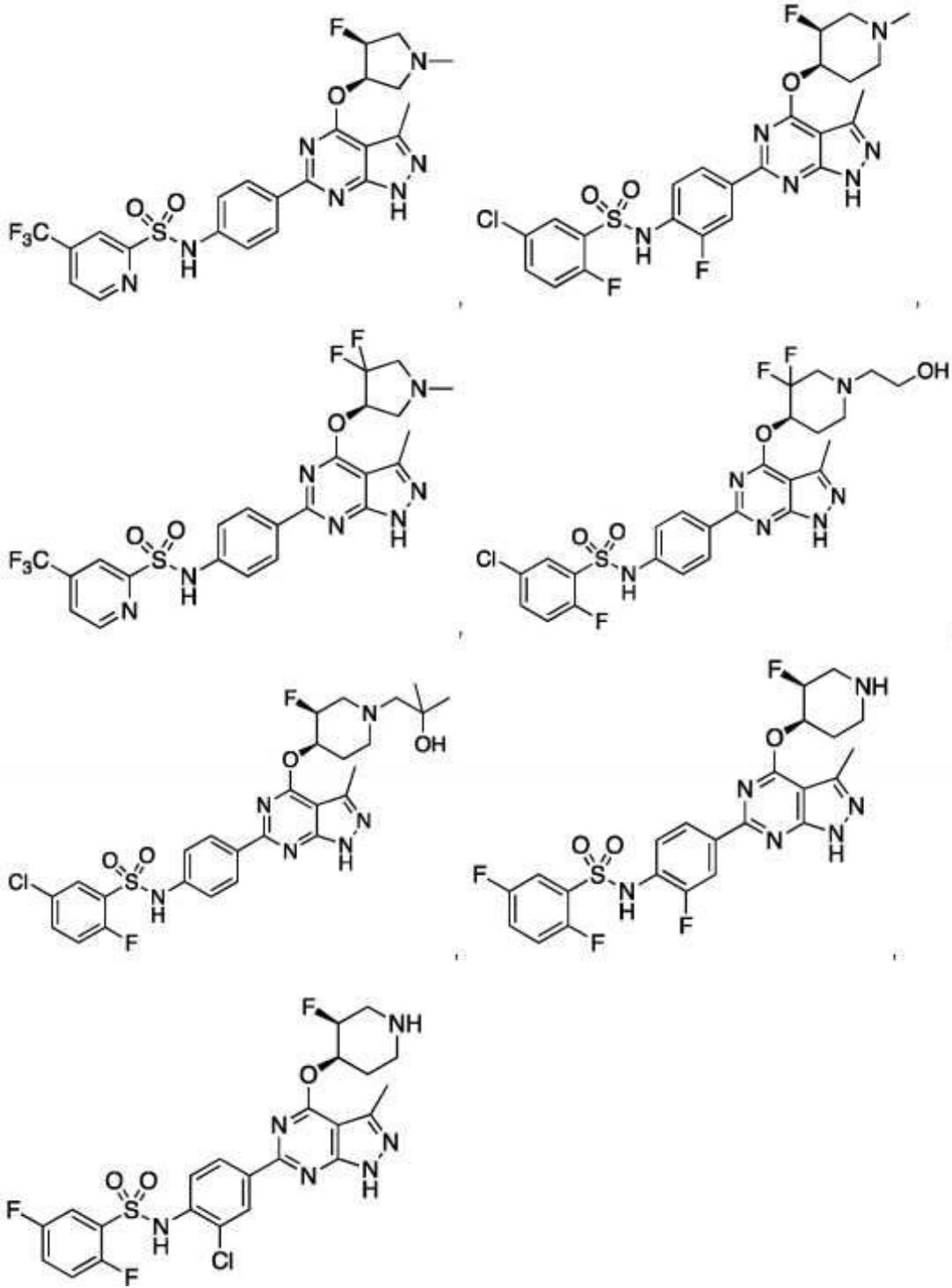
청구항 50

제31항에 있어서,







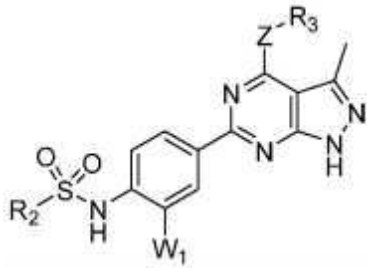


인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 51

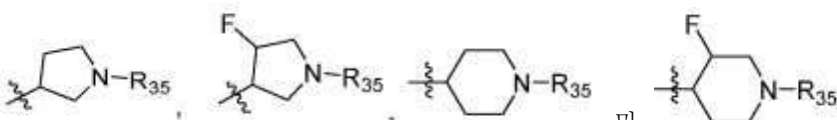
화학식 IV의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 IV]



상기 식에서,

Z는 O 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃은 $-(CH_2)_p-N(R_{33})R_{34}$,  로 이루어진 군으로부터 선택되고,

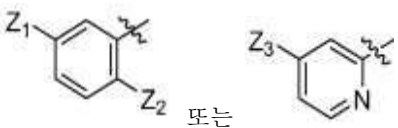
p는 2, 3 또는 4이고;

R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬 이고;

R₃₅는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬, 또는 H이고;

R₅₀은 할로겐, -OR₂₇, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂₇은 H, -C(=O)-(C₁-C₄)-알킬, α-카르복실 기에 의해 결합된 천연 아미노산 및 P(=O)(OH)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂는  이고;

Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로겐, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z₃은 H, 할로겐, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W₁은 할로젠임.

청구항 52

제51항에 있어서, Z는 O인, 화합물.

청구항 53

제51항에 있어서, Z는 NH인, 화합물.

청구항 54

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R₂₇은 H 또는 -C(=O)-(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 55

제51항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R₃은 -(CH₂)_p-N(R₃₃)R₃₄인, 화합물.

청구항 56

제55항에 있어서, p = 2인, 화합물.

청구항 57

제55항 또는 제56항에 있어서, R₃₃은 메틸인, 화합물.

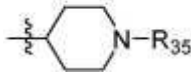
청구항 58

제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R₃₄는 메틸인, 화합물.

청구항 59

제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R₃₄는 -(CH₂)₂-OH 또는 -(CH₂)₂-O-C(=O)-(C₁-C₄)알킬인, 화합물.

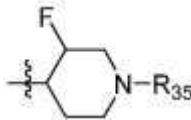
청구항 60

제51항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R₃은  인, 화합물.

청구항 61

제60항에 있어서, R₃₅는 메틸 또는 이소프로필인, 화합물.

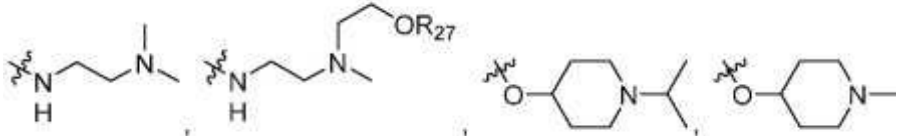
청구항 62

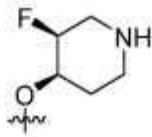
제51항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R₃은  인, 화합물.

청구항 63

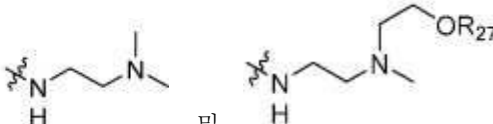
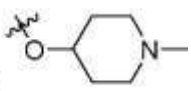
제62항에 있어서, R₃₅는 H인, 화합물.

청구항 64

제51항에 있어서, Z-R₃은  및

 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 65

제64항에 있어서, Z-R₃은  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는,

화합물.

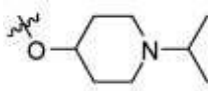
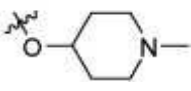
청구항 66

제64항 또는 제65항에 있어서, R₂₇은 H 및 -C(=O)-(C₁-C₄)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

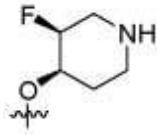
청구항 67

제66항에 있어서, R₂₇은 H인, 화합물.

청구항 68

제64항에 있어서, Z-R₃은  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 69

제64항에 있어서, Z-R₃은  인, 화합물.

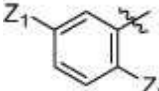
청구항 70

제51항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, W₁은 F인, 화합물.

청구항 71

제51항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, W₁은 Cl인, 화합물.

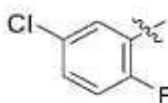
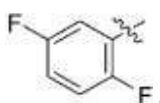
청구항 72

제51항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는  인, 화합물.

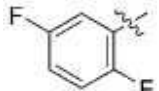
청구항 73

제72항에 있어서, Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 Cl, F, -CH₃, -CN, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

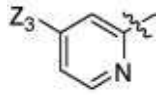
청구항 74

제72항 또는 제73항에 있어서, R₂는  또는  인, 화합물.

청구항 75

제72항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는  인, 화합물.

청구항 76



제51항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는 인, 화합물.

청구항 77

제76항에 있어서, Z₃은 H, Cl, F, -CH₃, -CN, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 78

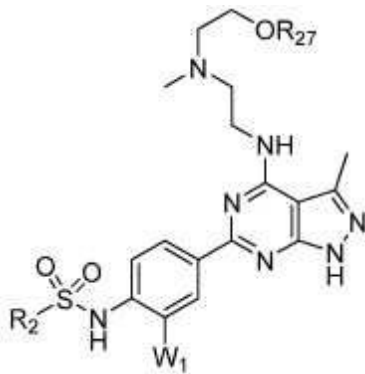
제76항 또는 제77항에 있어서, Z₃은 H, -CH₃, -CF₃, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 79

제76항 또는 제77항 중 어느 한 항에 있어서, Z₃은 -CH₃, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

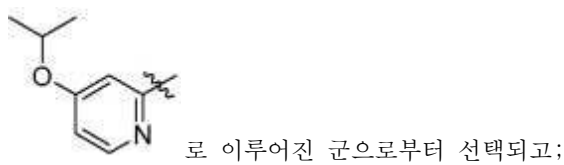
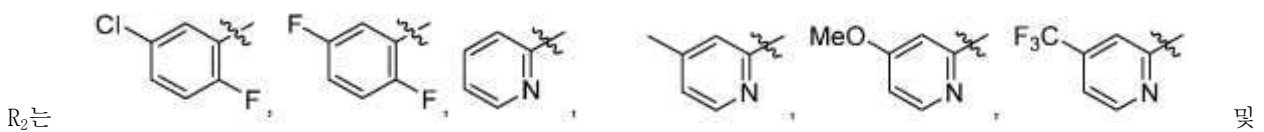
청구항 80

제51항에 있어서,

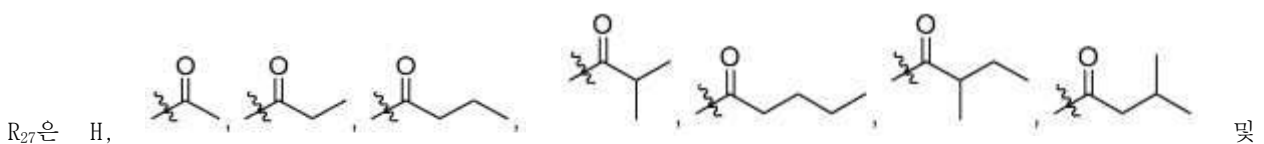


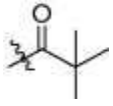
인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

상기 식에서,



W₁은 Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

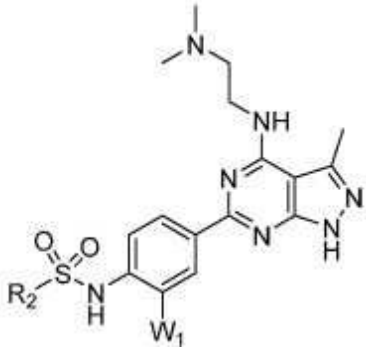




로 이루어진 군으로부터 선택됨.

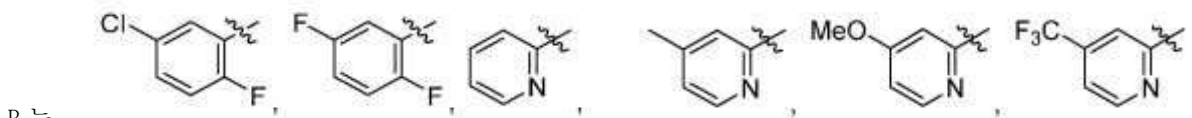
청구항 81

제51항에 있어서,

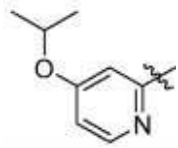


인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

상기 식에서,



및

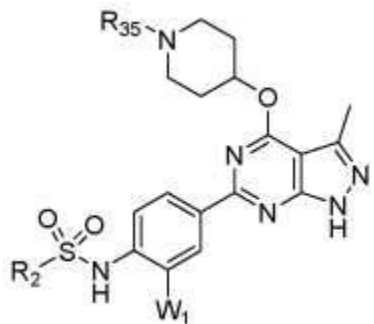


로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W₁은 Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택됨.

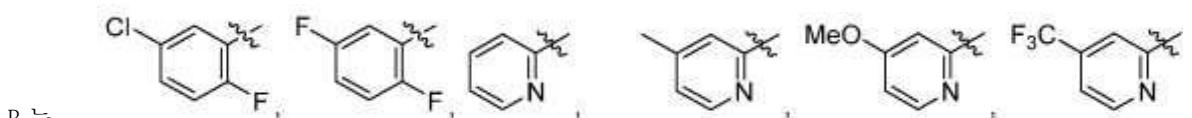
청구항 82

제51항에 있어서,

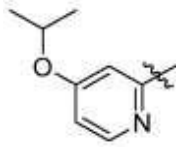


인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

상기 식에서,



및



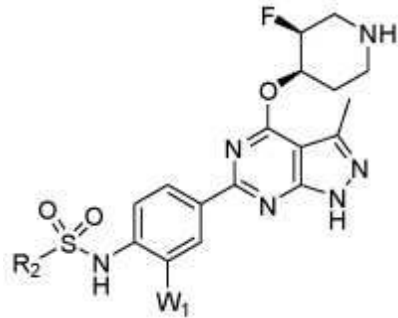
로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W₁은 Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃₅는 메틸 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 선택됨.

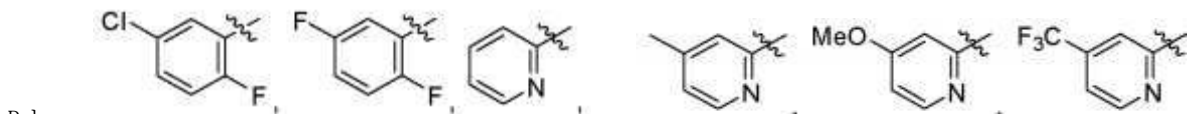
청구항 83

제51항에 있어서,

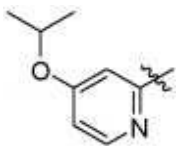


인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

상기 식에서,



및

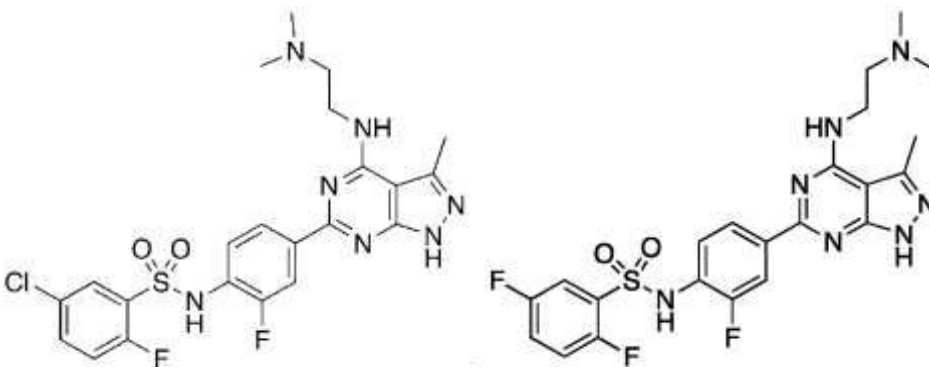


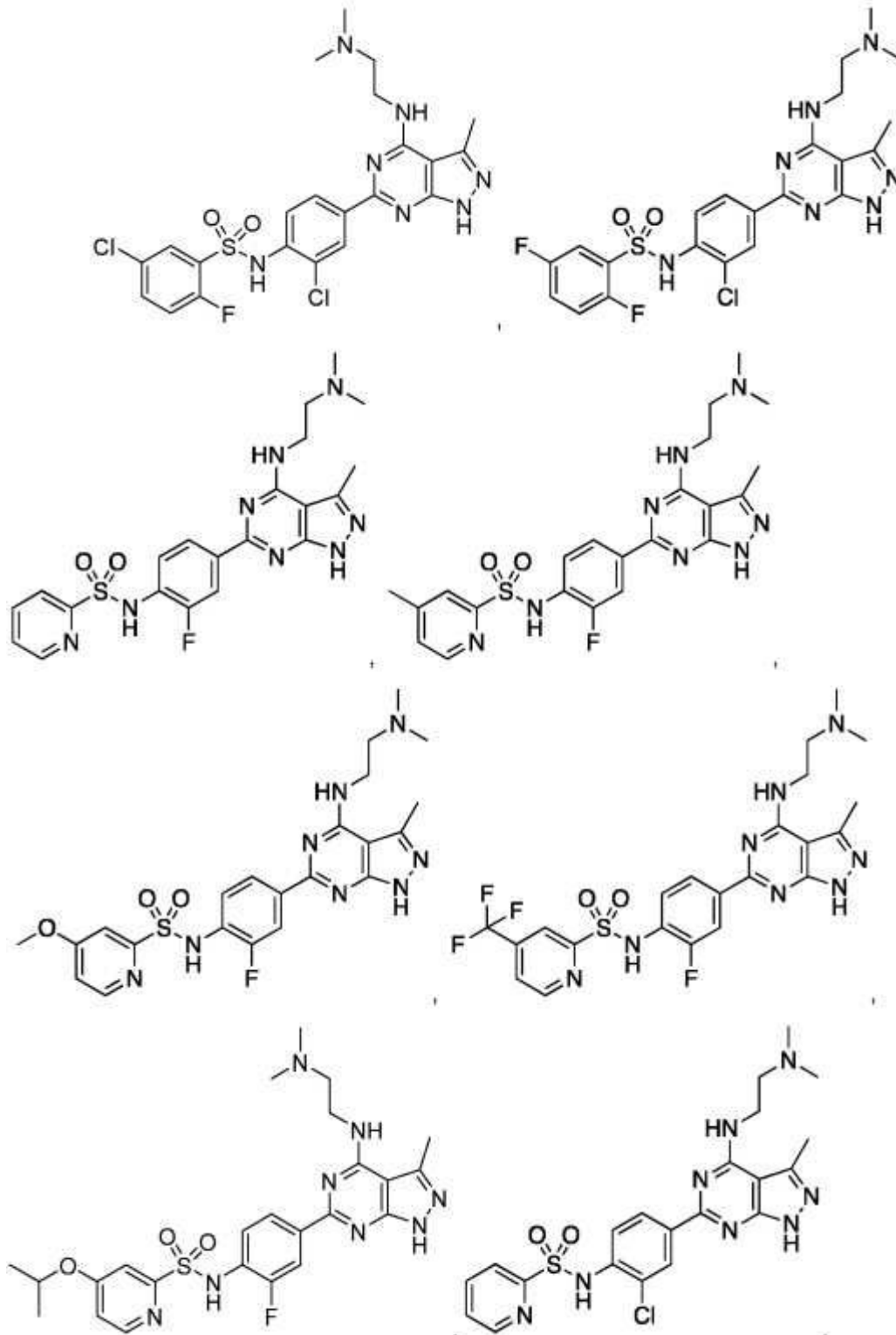
로 이루어진 군으로부터 선택되고;

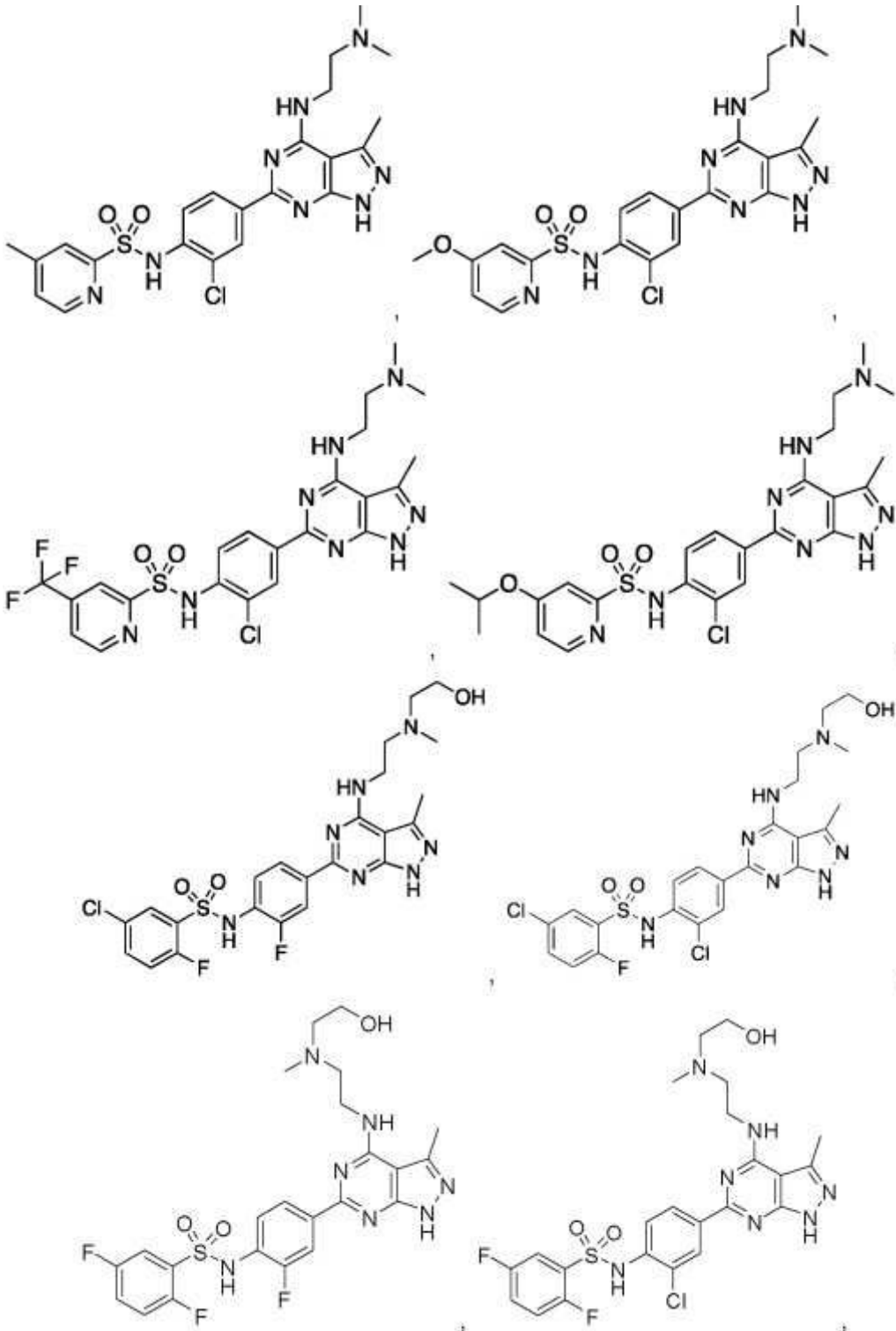
W₁은 Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택됨.

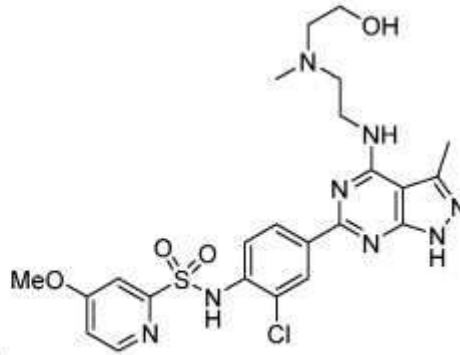
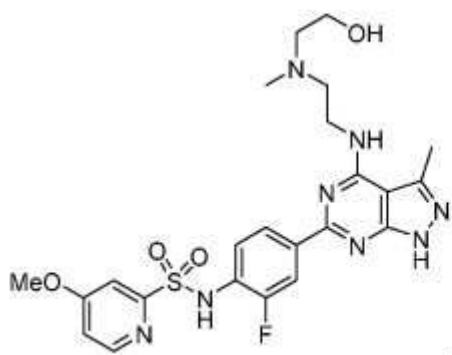
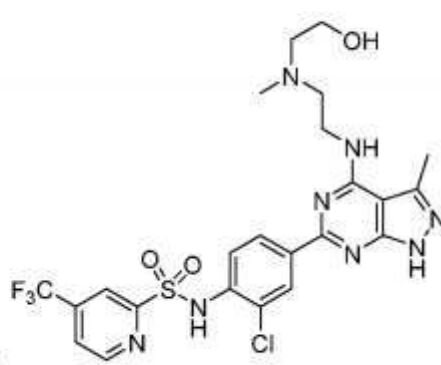
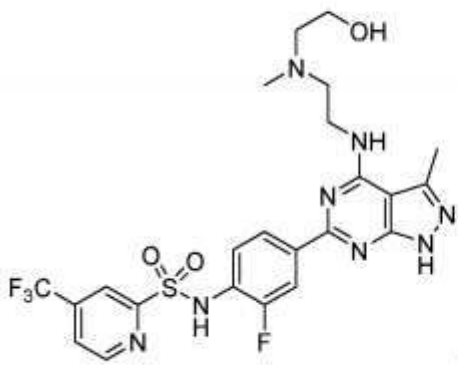
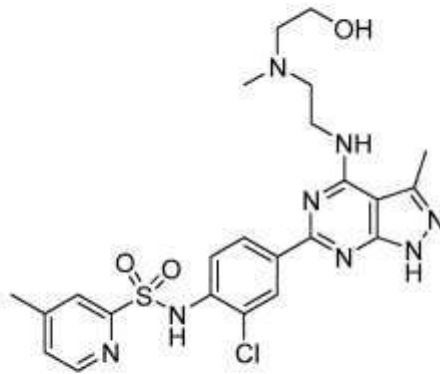
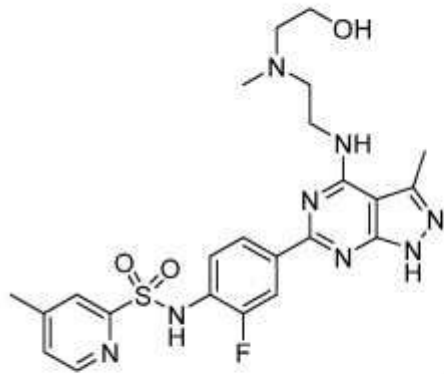
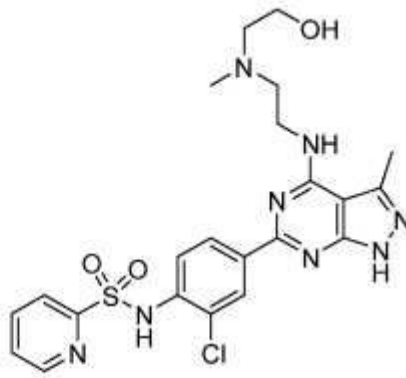
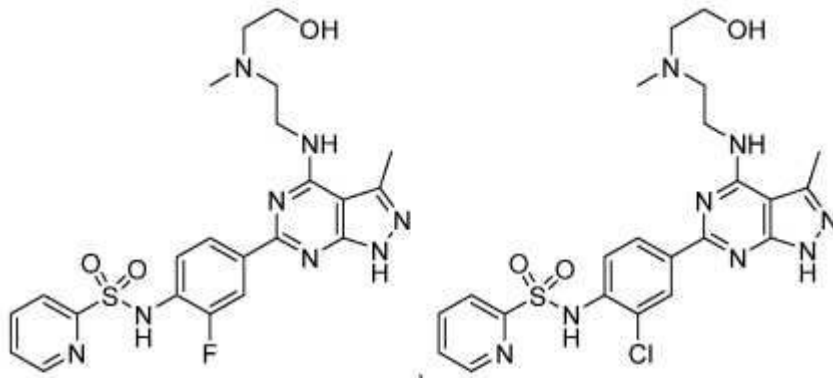
청구항 84

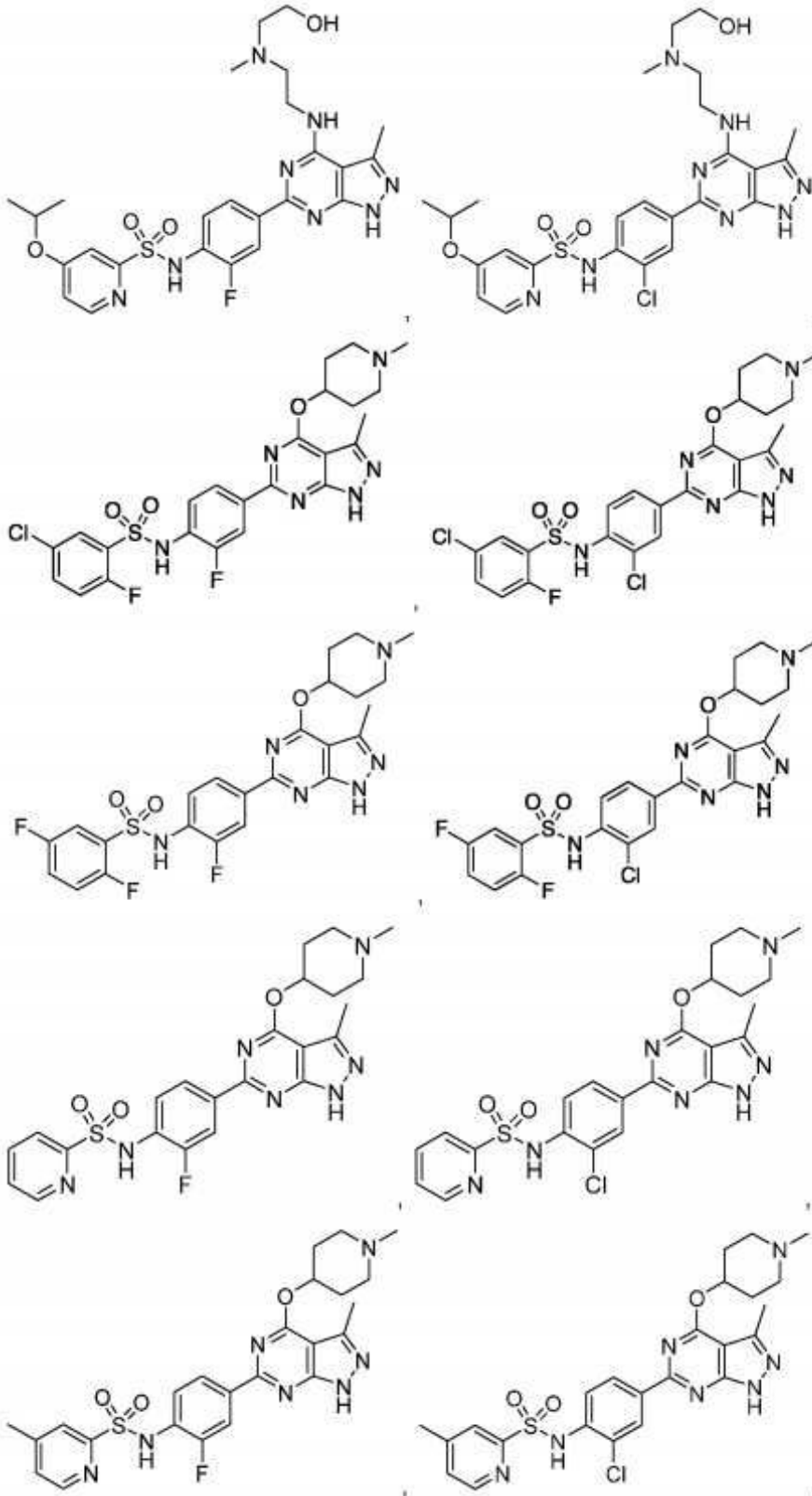
제51항에 있어서,

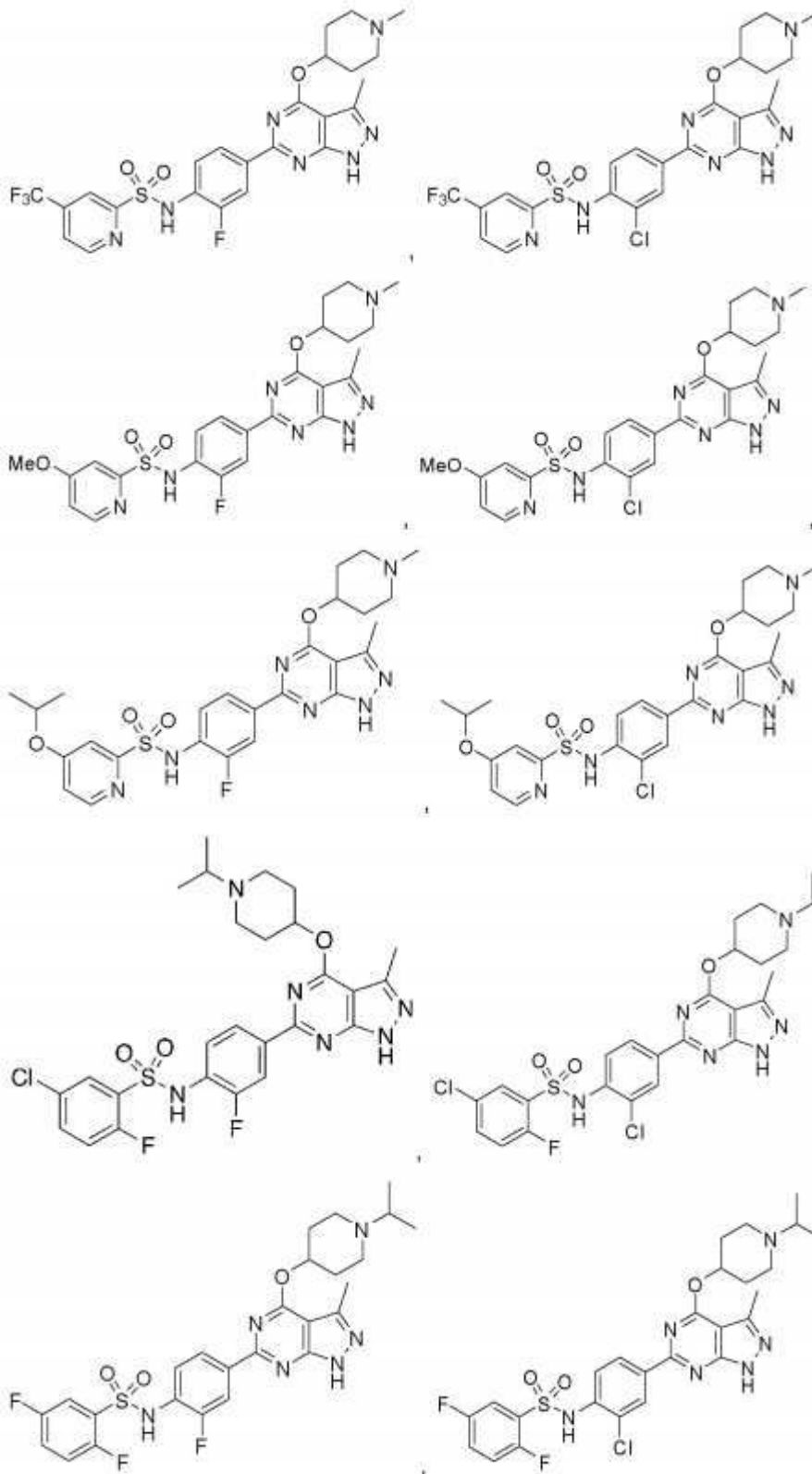


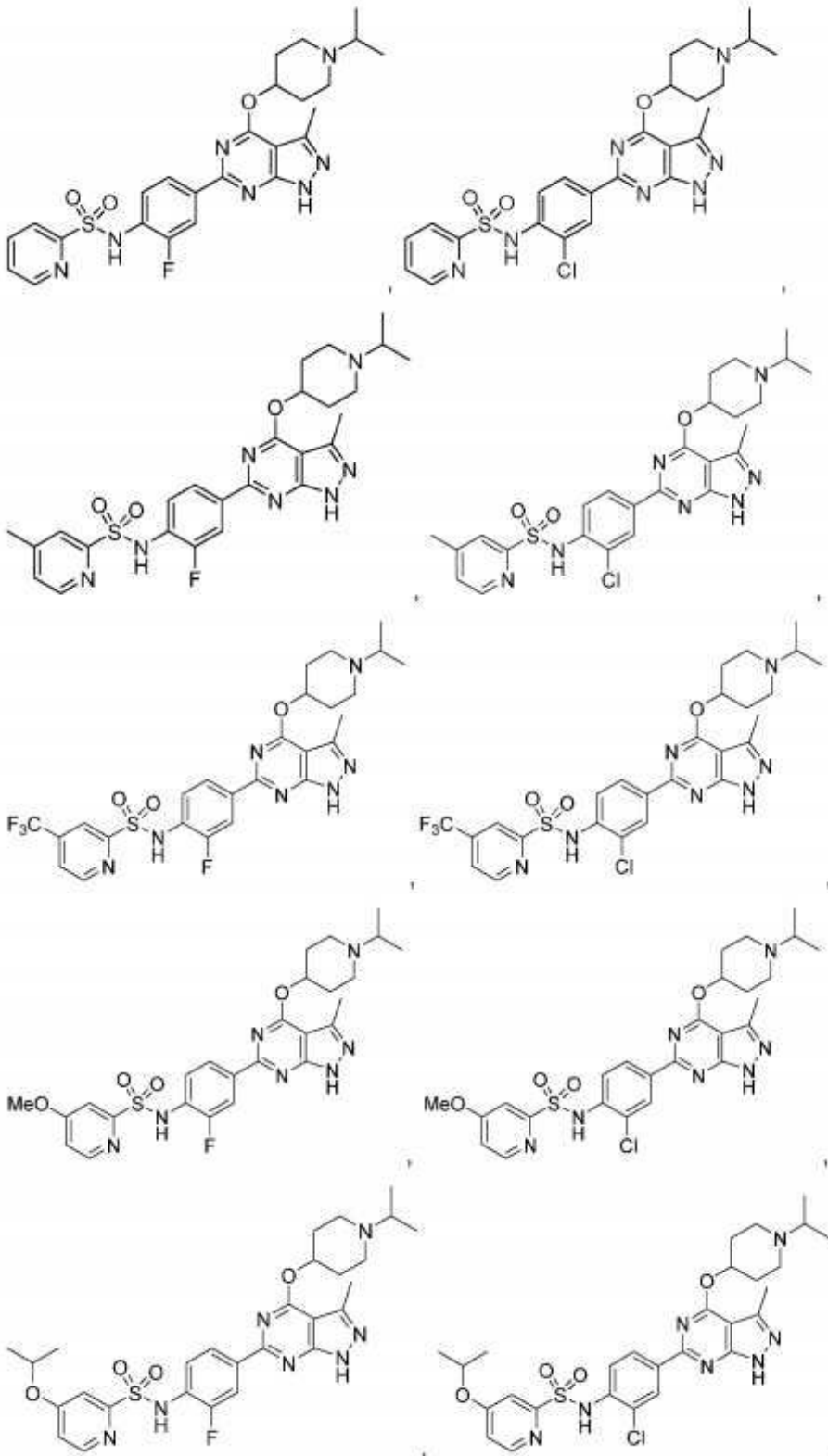


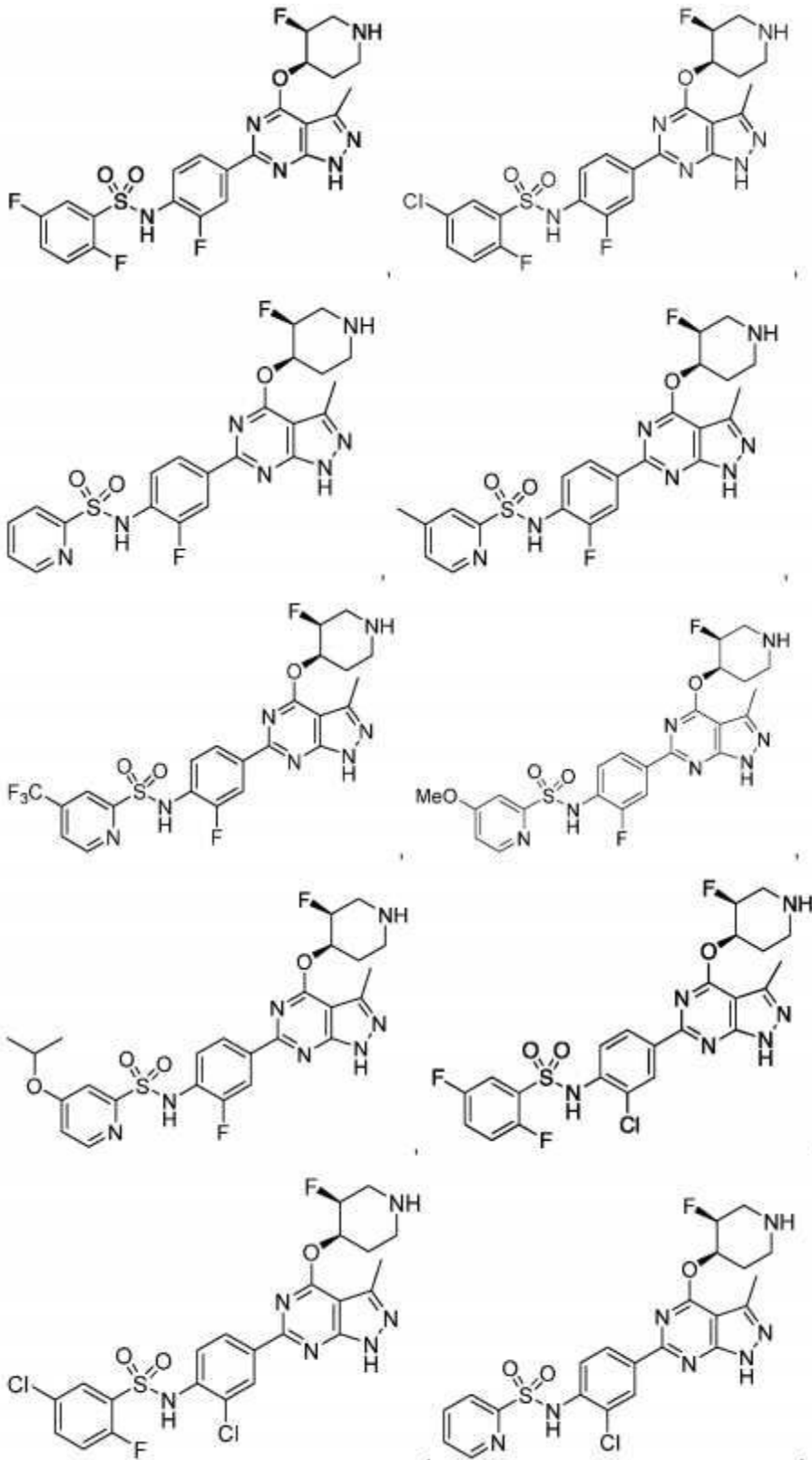


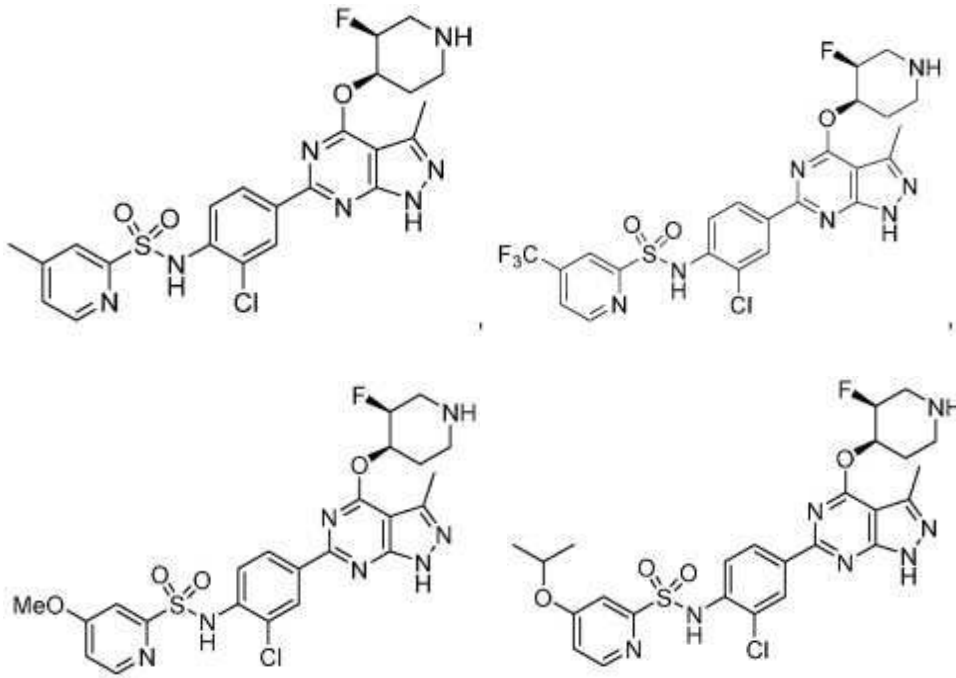










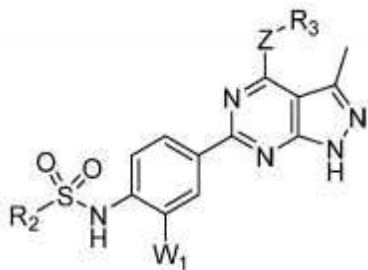


인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

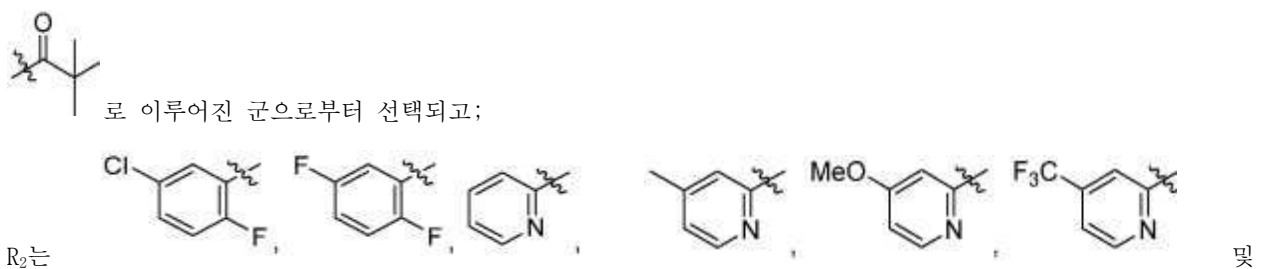
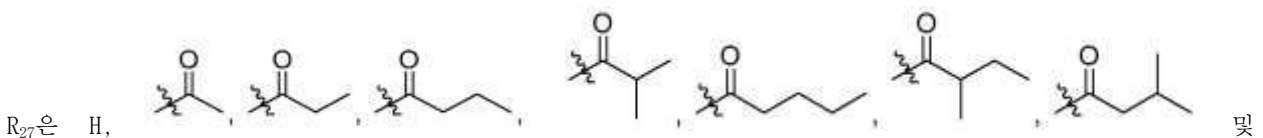
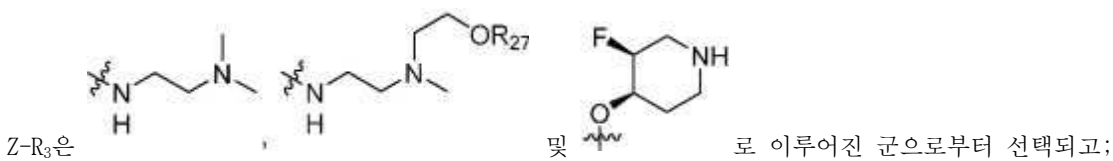
청구항 85

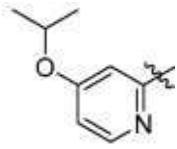
화학식 IV의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 IV]



상기 식에서,





로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W₁은 C1 및 F로 이루어진 군으로부터 선택됨.

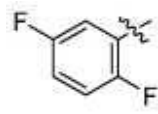
청구항 86

제85항에 있어서, W₁은 C1인, 화합물.

청구항 87

제85항에 있어서, W₁은 F인, 화합물.

청구항 88

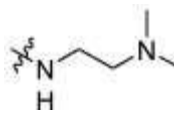


제85항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는 인, 화합물.

청구항 89

제85항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, R₂₇은 H인, 화합물.

청구항 90



제85항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, Z-R₃은 인, 화합물.

청구항 91

화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 II]



상기 식에서,

Z는 O, CH₂, S 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃은 -(CH₂)_p-N(R₃₃)R₃₄로 이루어진 군으로부터 선택되고;

p는 1, 2, 3 또는 4이고;

R₂는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 모노사이클릭, 방향족 또는 헤테로방향족 기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서

R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

R₂₀은 할로젠, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅ 및 R₂₆은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 -CH=O, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬은 각각 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

R₅₀은 할로젠, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 92

제91항에 있어서, Z는 NH인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 93

제91항에 있어서, Z는 O인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 94

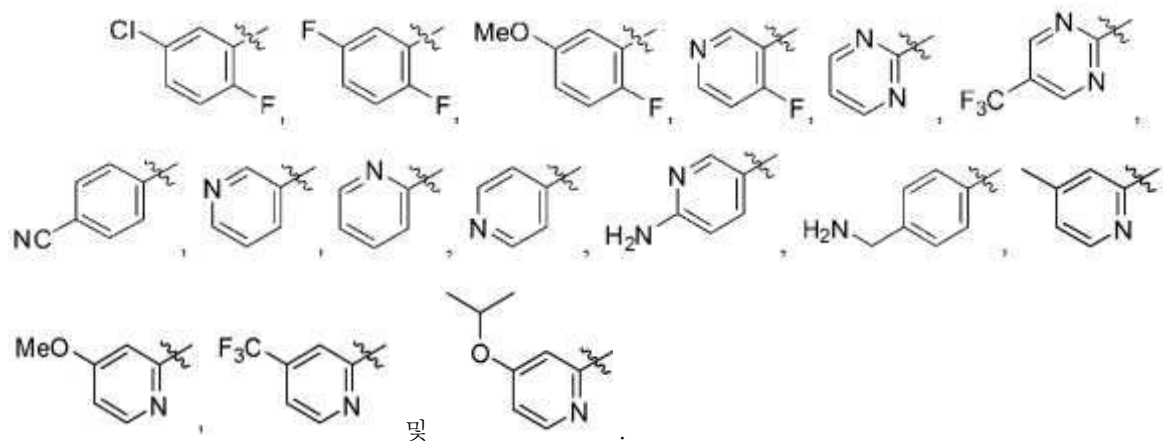
제91항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, R₁은 메틸인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 95

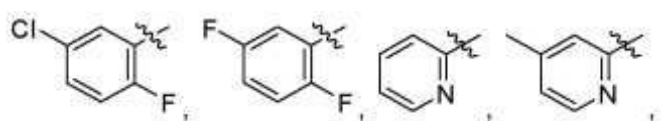
제91항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, p는 2, 3 또는 4인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 96

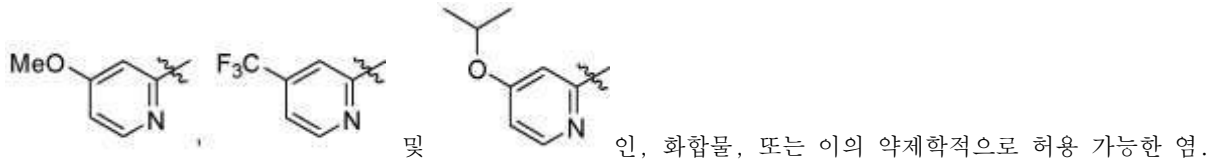
제91항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 97



제91항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는



청구항 98

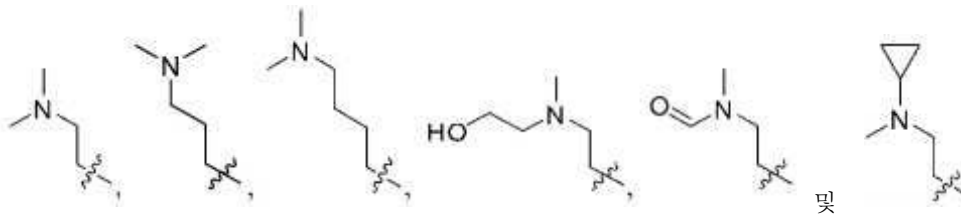
제91항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, R₃₃ = 메틸인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 99

제91항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, R₃₄ = 메틸인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

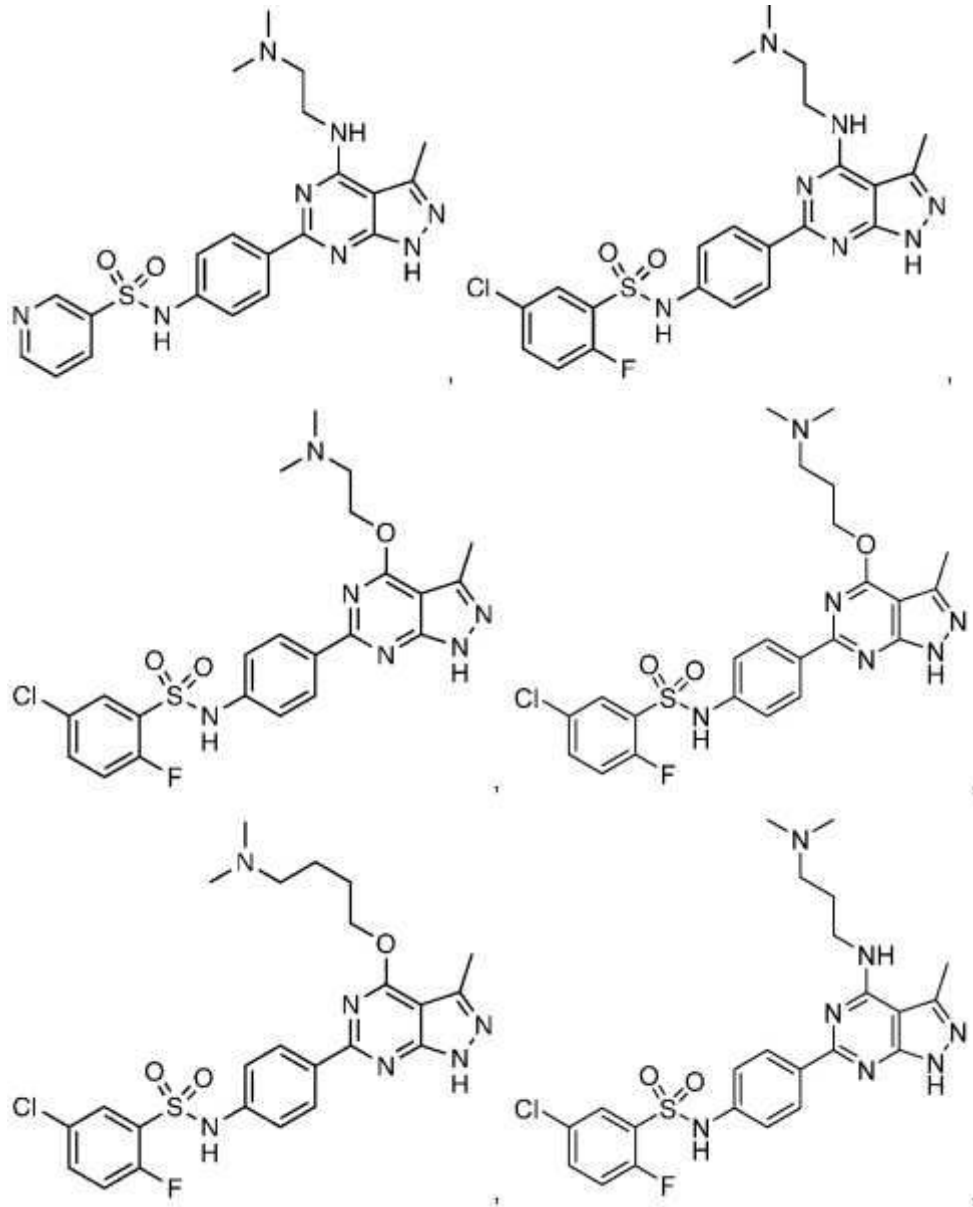
청구항 100

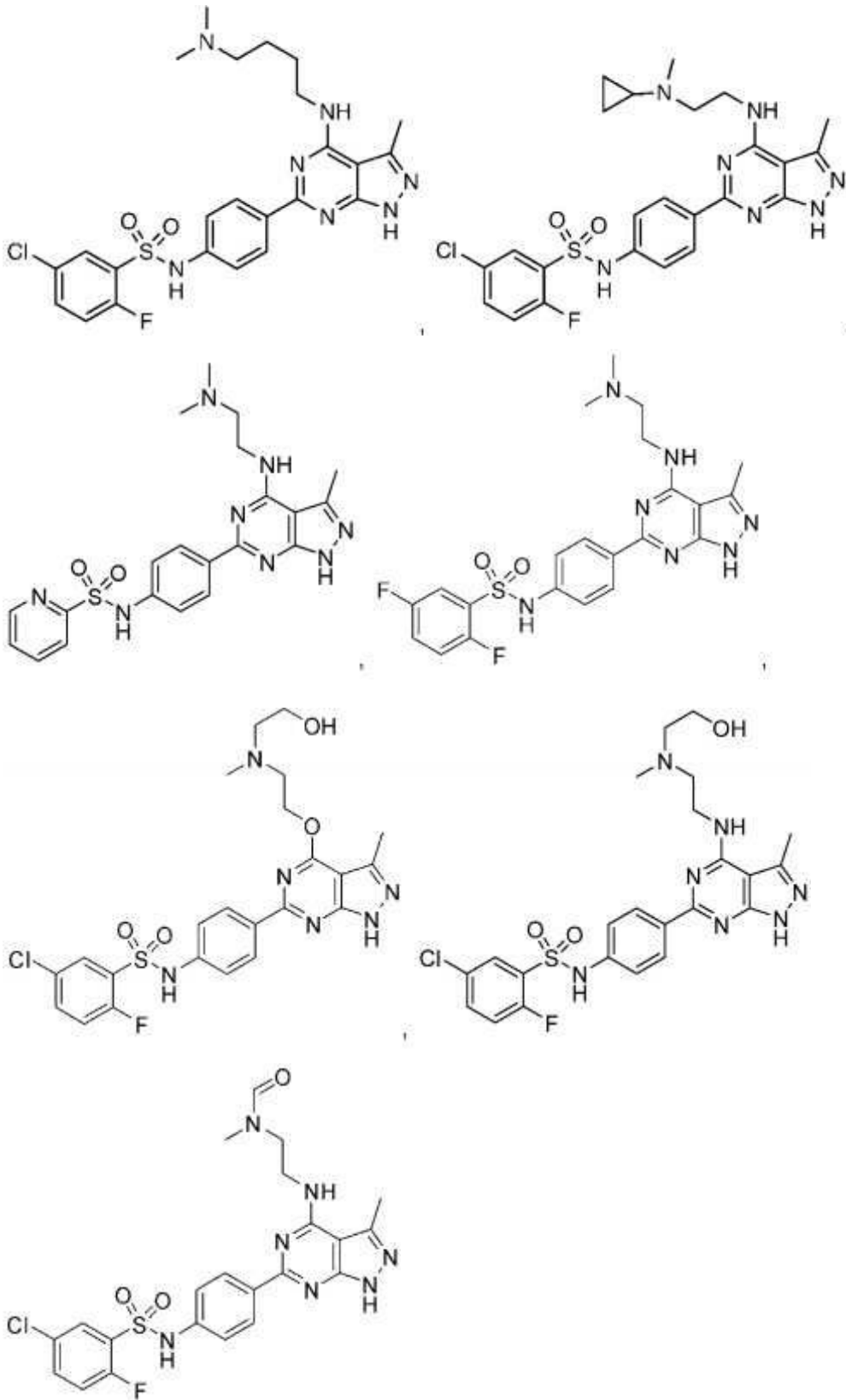
제91항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, R₃은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



청구항 101

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:





및

청구항 102

화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 II]



상기 식에서,

Z는 직접 결합, O, S, CH(R₉) 및 N(R₁₀)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁은 H, -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)-C(O)-R₁₄, -NR₁₃-S(O)₂-R₁₅, -NR₁₃-C(O)-NH-R₁₆, -(C₁-C₄)-알킬, -(C₁-C₄)-알킬-OR₁₇ 및 -(C₁-C₄)-알킬-N(R₁₈)R₁₉로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃은 H, (C₁-C₈)-알킬, R₃₀ 및 (C₁-C₄)-알킬-R₃₀으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₈)-알킬은 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₃₁에 의해 치환 또는 비치환되고;

R₃₀은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 12-원, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 사이클릭 기로, 이는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₃₂에 의해 치환 또는 비치환되고;

R₃₁은 할로젠, -OH, -CF₃, -O-(C₁-C₄)-알킬, -N(R₃₃)-R₃₄ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃₂는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, -(C₁-C₄)-알킬-(C₃-C₇)-사이클로알킬, -(C₁-C₄)-알킬-O-R₃₇, -(C₁-C₄)-알킬-N(R₃₈)-R₃₉, -(C₁-C₄)-알킬-CN, -C(O)-(C₁-C₄)-알킬, -CN, -OH, =O, -O-(C₁-C₄)-알킬, -N(R₄₀)-R₄₁, -C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬 및 -C(O)-N(R₄₂)-R₄₃으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂는 1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 6-원 모노사이클릭, 헤테로방향족 기이고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

R₂₀은 할로젠, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂ 및 R₄₃은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 H, -CH=O, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬은 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

R₅₀은 할로젠, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 103

제102항에 있어서, R₁은 -(C₁-C₄)-알킬 및 -(C₁-C₄)-알킬-N(R₁₈)R₁₉로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 104

제103항에 있어서, R₁은 -CH₃, -CH₂N(CH₃)₂ 및 -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 105

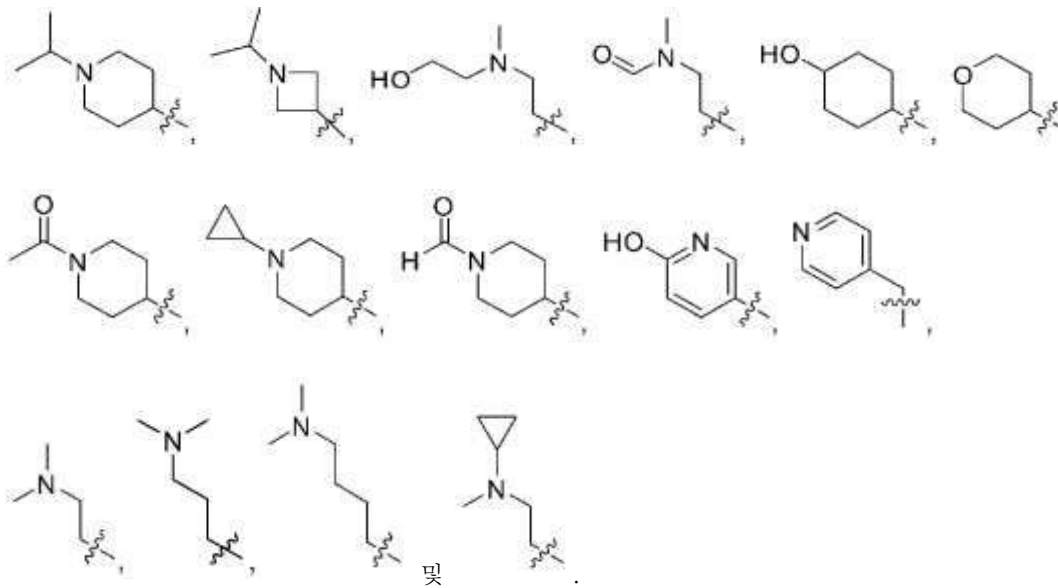
제104항에 있어서, R₁은 -CH₃인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 106

제102항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 -O- 및 -NH-로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 107

제102항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, R₃은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 108

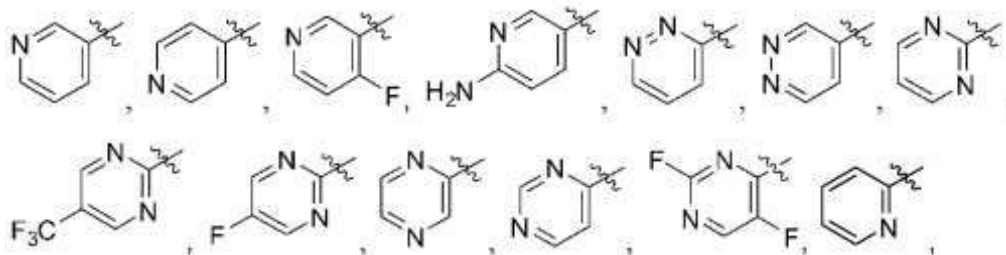
제102항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 직접 결합인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

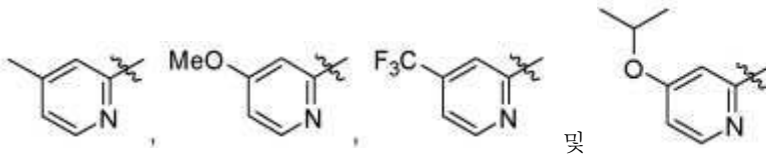
청구항 109

제108항에 있어서, R₃은 H, -CH₂OH 및 -CH₃으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 110

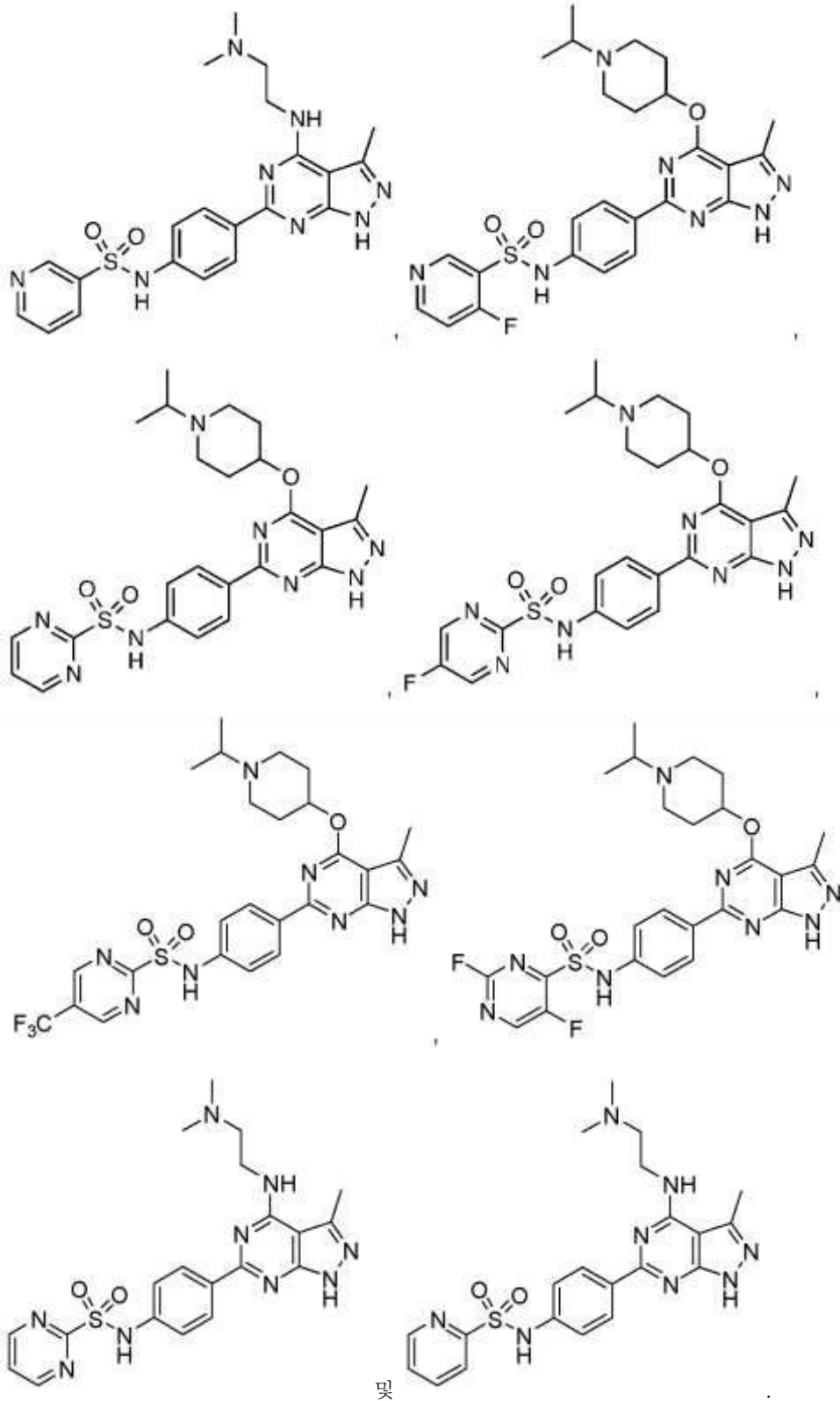
제102항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:





청구항 111

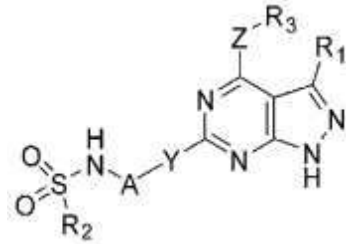
하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 112

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

Z는 직접 결합, O, S, CH(R₉) 및 N(R₁₀)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁은 H, -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)-C(O)-R₁₄, -NR₁₃-S(O)₂-R₁₅, -NR₁₃-C(O)-NH-R₁₆, -(C₁-C₄)-알킬, -(C₁-C₄)-알킬-OR₁₇ 및 -(C₁-C₄)-알킬-N(R₁₈)R₁₉로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃은 H, (C₁-C₈)-알킬, R₃₀ 및 (C₁-C₄)-알킬-R₃₀으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₈)-알킬은 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₃₁에 의해 치환 또는 비치환되고;

R₃₀은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 12-원, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 사이클릭 기로, 이는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₃₂에 의해 치환 또는 비치환되고;

R₃₁은 할로젠, -OH, -CF₃, -O-(C₁-C₄)-알킬, -N(R₃₃)-R₃₄ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃₂는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, -(C₁-C₄)-알킬-(C₃-C₇)-사이클로알킬, -(C₁-C₄)-알킬-O-R₃₇, -(C₁-C₄)-알킬-N(R₃₈)-R₃₉, -(C₁-C₄)-알킬-CN, -C(O)-(C₁-C₄)-알킬, -CN, -OH, =O, -O-(C₁-C₄)-알킬, -N(R₄₀)-R₄₁, -C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬 및 -C(O)-N(R₄₂)-R₄₃으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 직접 결합 또는 -CH₂-이고;

Y는 카르보사이클릴렌 및 헤테로사이클릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅에 의해 치환 또는 비치환되고;

R₅는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -O-(C₁-C₄)-알킬 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y가 1,4-페닐렌이 아닌 경우이거나, Y가 1,4-페닐렌이고, R₁이 -(C₁-C₄)-알킬-N(R₁₈)R₁₉인 경우: R₂는, 고리 탄소 원자 또는 고리 질소 원자를 통해 결합되고, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 모노사이클릭, 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 헤테로사이클릭 기, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₂-C₄)-알케닐, (C₂-C₄)-알키닐, 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

Y가 1,4-페닐렌이고, R₁이 H, -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)-C(O)-R₁₄, -NR₁₃-S(O)₂-R₁₅, -NR₁₃-C(O)-NH-R₁₆, -(C₁-C₄)-알킬 또는 -(C₁-C₄)-알킬-OR₁₇인 경우: R₂는, 고리 탄소 원자 또는 고리 질소 원자를 통해 결합되고 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 모노사이클릭, 포화, 부분 불포화 헤테로사이클릭 기, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₂-C₄)-알케닐, (C₂-C₄)-알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

R₂₀은 할로젠, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂ 및 R₄₃은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 H, -CH=O, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬은 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

R₅₀은 할로젠, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 113

제112항에 있어서, R₁은 -(C₁-C₄)-알킬 및 -(C₁-C₄)-알킬-N(R₁₈)R₁₉로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 114

제113항에 있어서, R₁은 -CH₃, -CH₂N(CH₃)₂ 및 -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 115

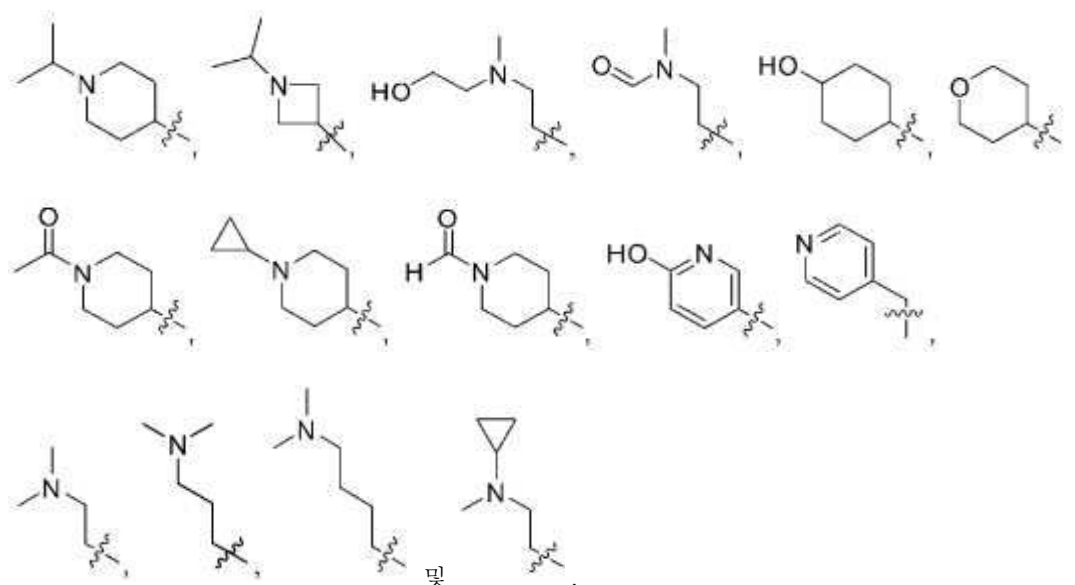
제114항에 있어서, R₁은 -CH₃인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 116

제112항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 -O- 및 -NH-로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 117

제112항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, R₃은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 118

제112항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 직접 결합인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한

염.

청구항 119

제118항에 있어서, R₃은 H, -CH₂OH 및 -CH₃으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 120

제112항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, A는 직접 결합인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

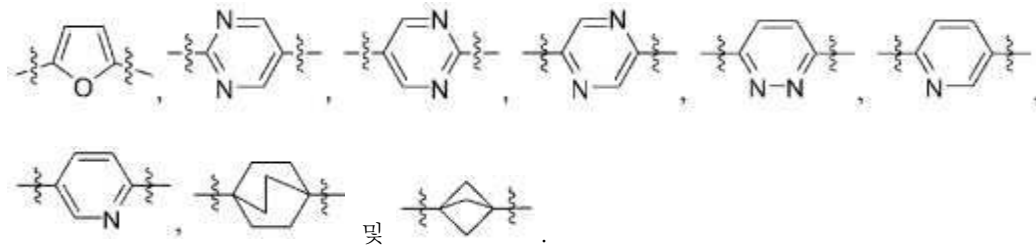
청구항 121

제112항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서,

Y는 아틸렌 및 헤테로아틸렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅에 의해 치환 또는 비치환되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

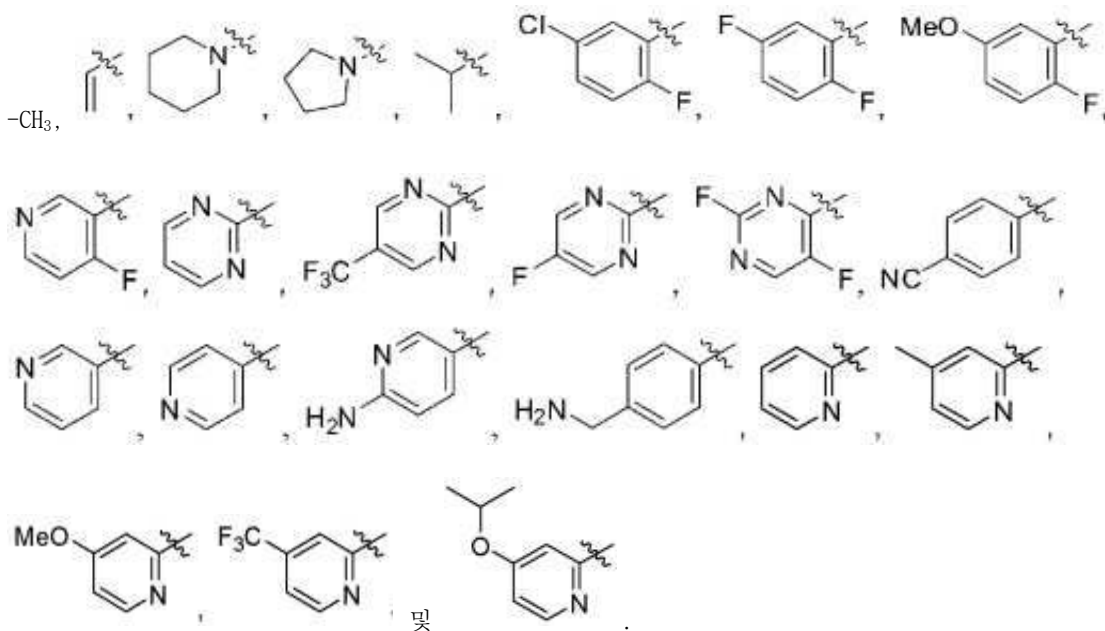
청구항 122

제112항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

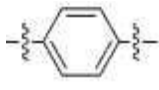


청구항 123

제122항에 있어서, R₂는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

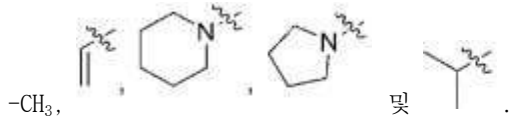


청구항 124

제112항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, Y는  인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

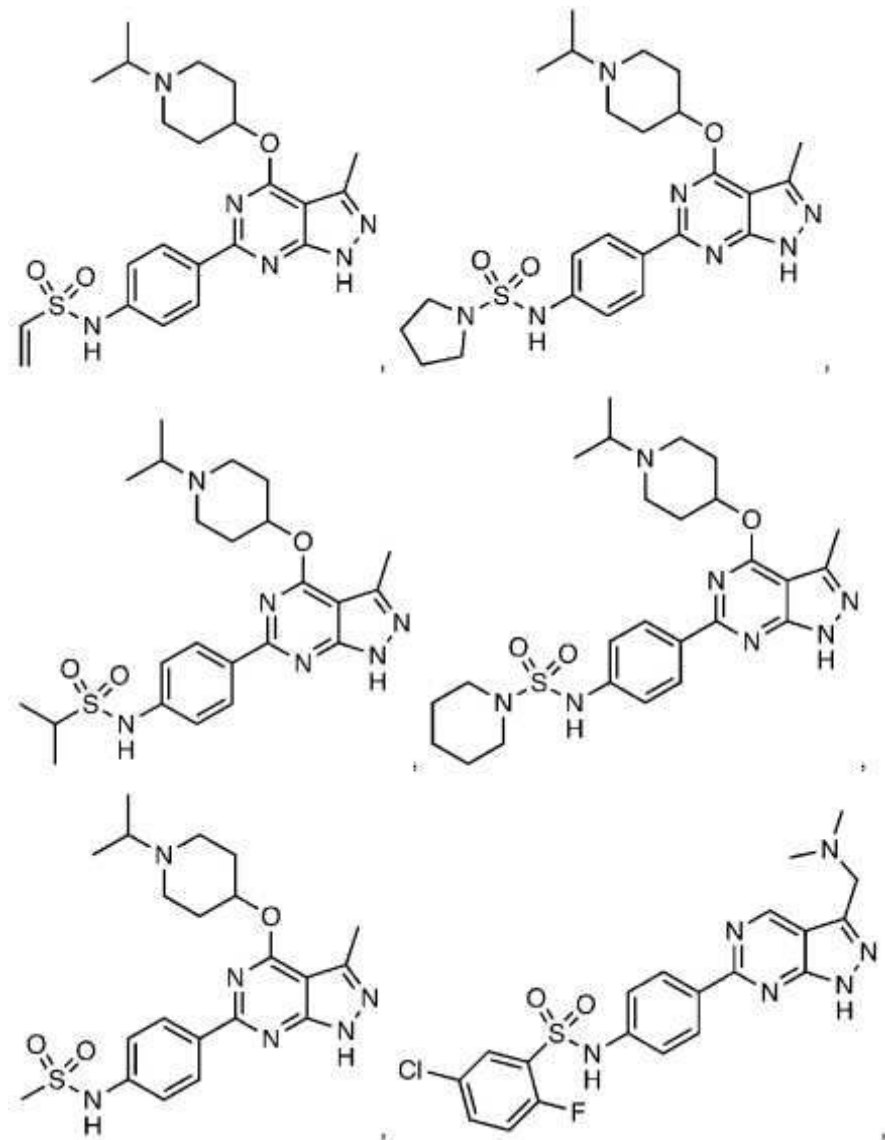
청구항 125

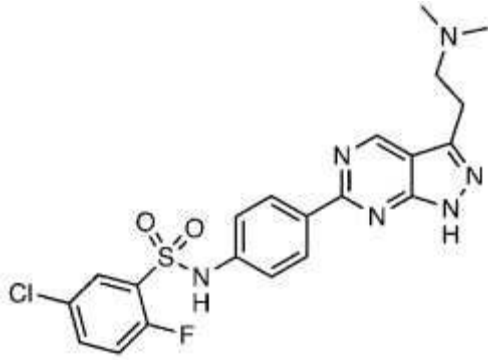
제124항에 있어서, R₂는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



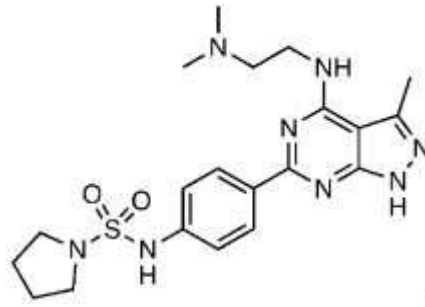
청구항 126

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



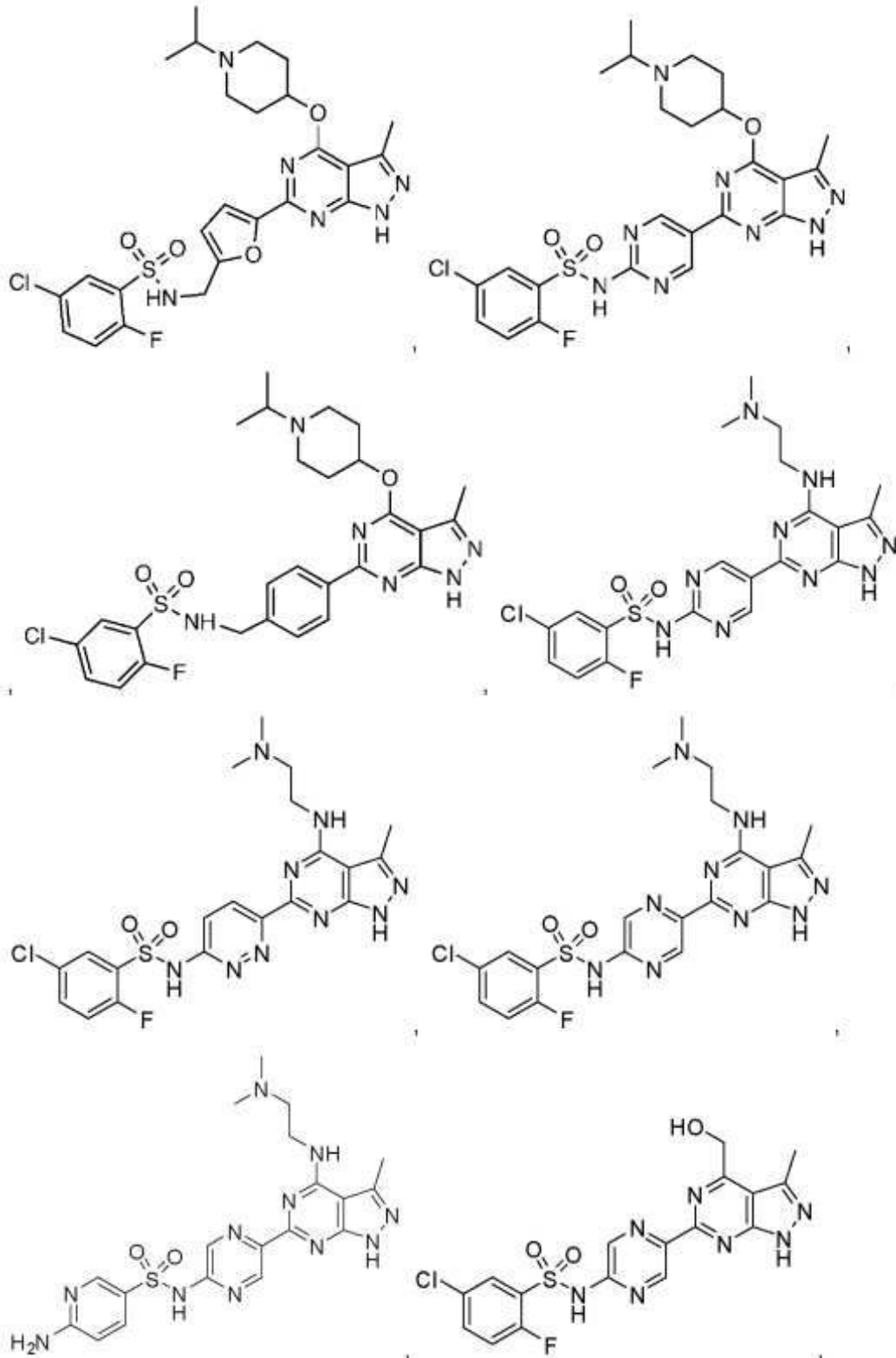


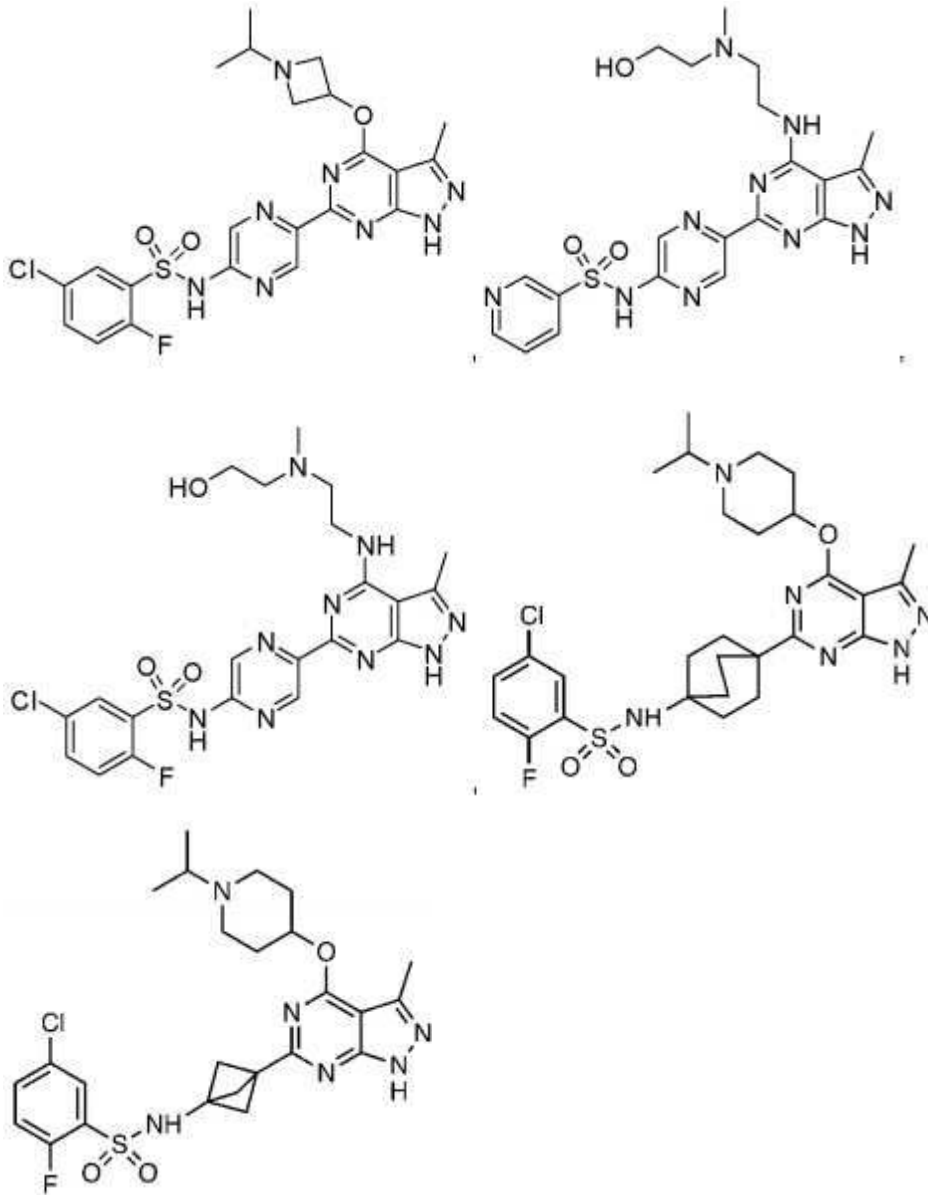
및



청구항 127

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



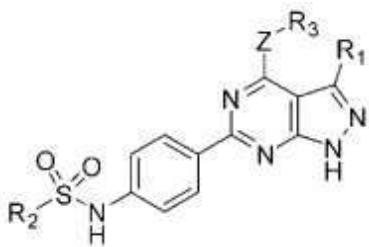


및

청구항 128

화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 II]



상기 식에서,

Z는 O, CH₂, S 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂은 -(CH₂)_p-N(R₃₃)R₃₄로 이루어진 군으로부터 선택되고;

p는 1, 2, 3 또는 4이고;

R₂는 1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 6-원 모노사이클릭, 헤테로방향족 기이고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

R₂₀은 할로겐, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅ 및 R₂₆은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 -CH=O, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬은 각각 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

R₅₀은 할로겐, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 129

제128항에 있어서, Z는 NH인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 130

제128항에 있어서, Z는 O인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 131

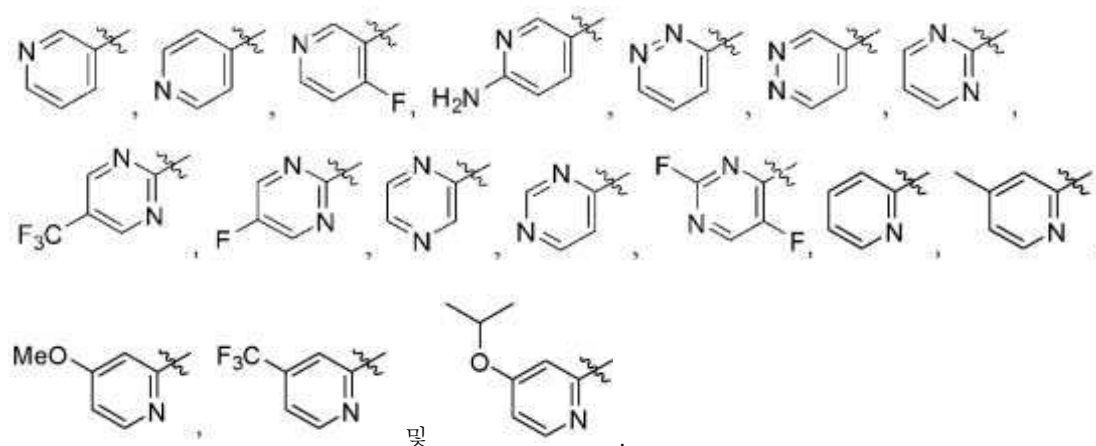
제128항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, R₁은 메틸인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 132

제128항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, p는 2, 3 또는 4인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 133

제128항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 134

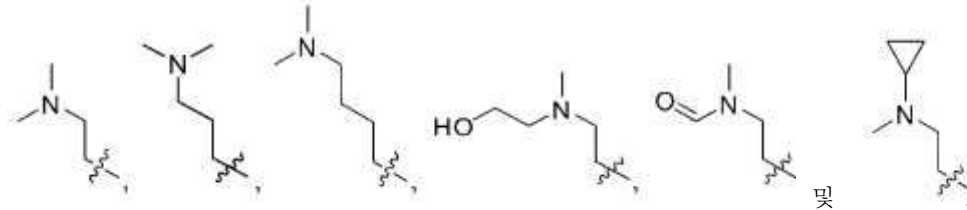
제128항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, R₃₃ = 메틸인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 135

제128항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, R₃₄ = 메틸인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 136

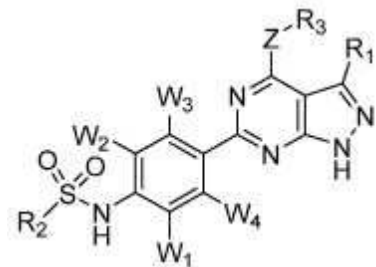
제128항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, R₃은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 137

화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 III]



상기 식에서,

Z는 O, CH₂, S 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃은 -(CH₂)_p-N(R₃₃)R₃₄로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, 기 -(CH₂)_p-의 0, 1, 또는 2개의 수소 원자는 독립적으로 F로 대체되고;

p는 1, 2, 3 또는 4이고;

R₂는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 모노사이클릭, 방향족 또는 헤테로방향족 기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

R₂₀은 할로젠, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅ 및 R₂₆은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 -CH=O, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬은 각각 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

R₅₀은 할로젠, -OR₂₇, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂₇은 H, -C(=O)-(C₁-C₄)-알킬, α-카르복실 기에 의해 결합된 천연 아미노산, 또는 P(=O)(OH)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W_1, W_2, W_3, W_4 는 서로 독립적으로 H, 할로젠, $-OR_{21}$, $-SH$, $-CF_3$, (C_1-C_4) -알킬 및 $-CN$ 으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 138

제137항에 있어서, Z는 NH인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 139

제137항에 있어서, Z는 O인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 140

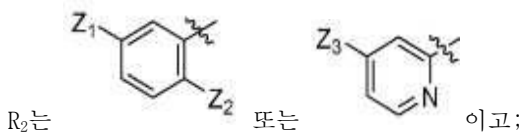
제137항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 메틸인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 141

제137항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, p는 2, 3 또는 4인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 142

제137항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서,



Z_1 및 Z_2 는 서로 독립적으로 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, $-OH$, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-CF_3$ 및 $-CN$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z_3 은 H, 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, $-OH$, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-CF_3$ 및 $-CN$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 143

제137항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의



청구항 144

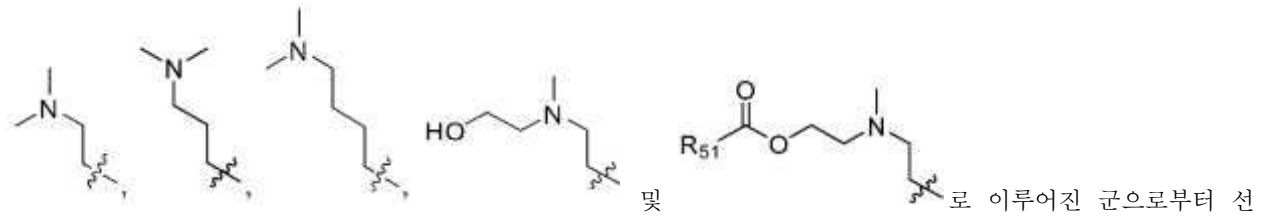
제137항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, R_{33} = 메틸인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 145

제137항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, R_{34} = 메틸인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 146

제137항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, R₃은



택되고, 여기서 R₅₁은 (C₁-C₄)-알킬인, 화합물.

청구항 147

제137항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서,

W₁, W₂, W₃ 및 W₄는 각각 H이거나;

W₁은 F 또는 Cl이고, W₂, W₃ 및 W₄는 각각 H이거나; 또는

W₁ 및 W₂는 각각 F이고, W₃ 및 W₄는 각각 H인, 화합물.

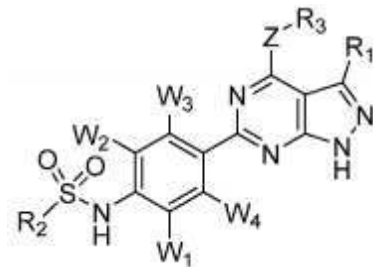
청구항 148

제137항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, W₁은 F 또는 Cl이고, W₂는 H이고, W₃은 H이고, W₄는 H인, 화합물.

청구항 149

화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 III]



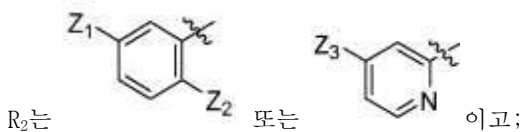
상기 식에서,

Z는 O 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁은 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃은 -(CH₂)_p-N(R₃₃)R₃₄이고;

p는 2, 3 또는 4이고;



Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z₃은 H, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 (C₁-C₄)-알킬이고;

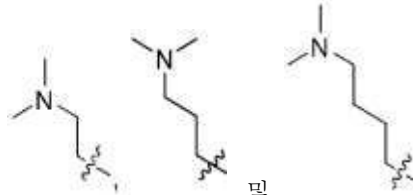
W₁, W₂, W₃, W₄는 서로 독립적으로 H, 할로젠, -OR₂₁, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R₂₁은 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 150

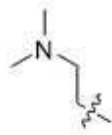
제149항에 있어서, R₁은 메틸인, 화합물.

청구항 151



제149항 또는 제150항에 있어서, R₃는 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

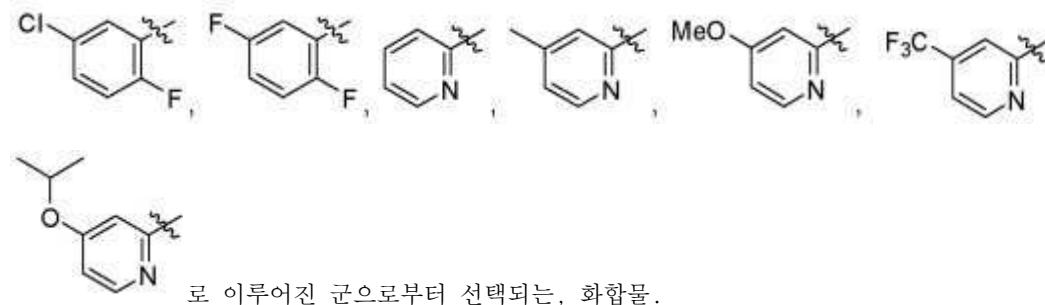
청구항 152



제151항에 있어서, R₃는 인, 화합물.

청구항 153

제149항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는



및

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 154

제149항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서,

W₁, W₂, W₃ 및 W₄는 각각 H이거나;

W₁은 F 또는 Cl이고, W₂, W₃ 및 W₄는 각각 H이거나; 또는

W₁ 및 W₂는 각각 F이고, W₃ 및 W₄는 각각 H인, 화합물.

청구항 155

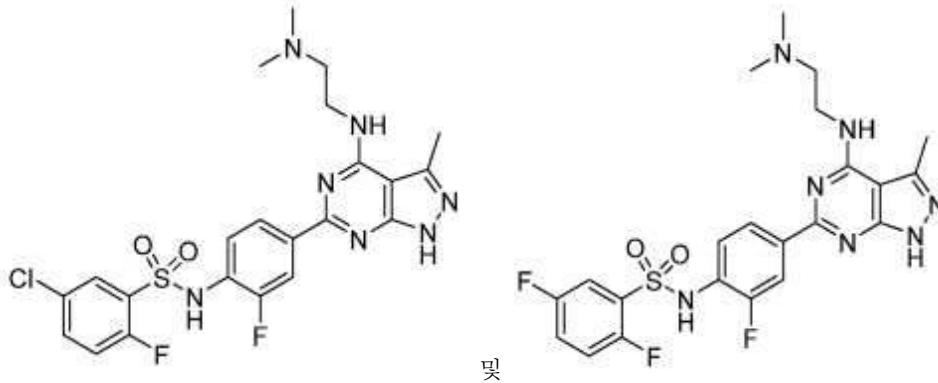
제149항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, W₁은 F 또는 Cl이고, W₂, W₃ 및 W₄는 각각 H인, 화합물.

청구항 156

제149항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 NH인, 화합물.

청구항 157

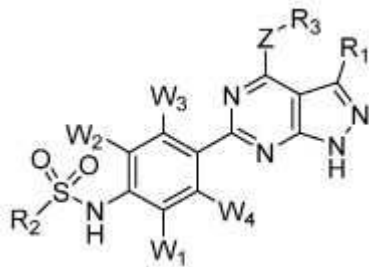
하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 158

화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 III]



상기 식에서,

Z는 O 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃은 로 이루어진 군으로부터 선택된 질소-함유 헤테로사이클이고, 여기서, 질소-함유 헤테로사이클의 임의의 -CH₂- 기 상의 0, 1 또는 2개의 수소는 할로젠, -OH, -CN, -CF₃ 또는 (C₁-C₄)-알킬로 대체되고;

R₃₅는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬, 또는 H이고;

R₅₀은 할로젠, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂는 또는 이고;

Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z₃은 H, 할로겐, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W₁은 F, OMe 또는 Cl이고;

W₂는 H 또는 F이고;

W₃은 H이고;

W₄는 H임.

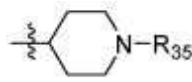
청구항 159

제158항에 있어서, Z는 O인, 화합물.

청구항 160

제158항 또는 제159항에 있어서, R₁은 메틸인, 화합물.

청구항 161



제158항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, R₃은 인, 화합물.

청구항 162

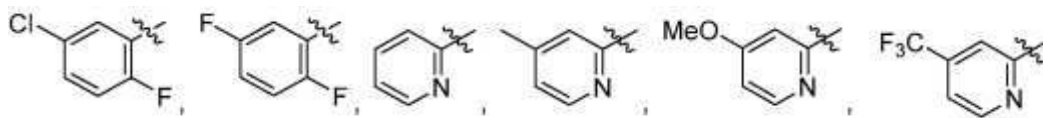
제158항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, R₃₅는 메틸 또는 이소프로필인, 화합물.

청구항 163

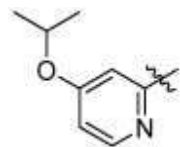
제158항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, W₂는 H인, 화합물.

청구항 164

제158항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는



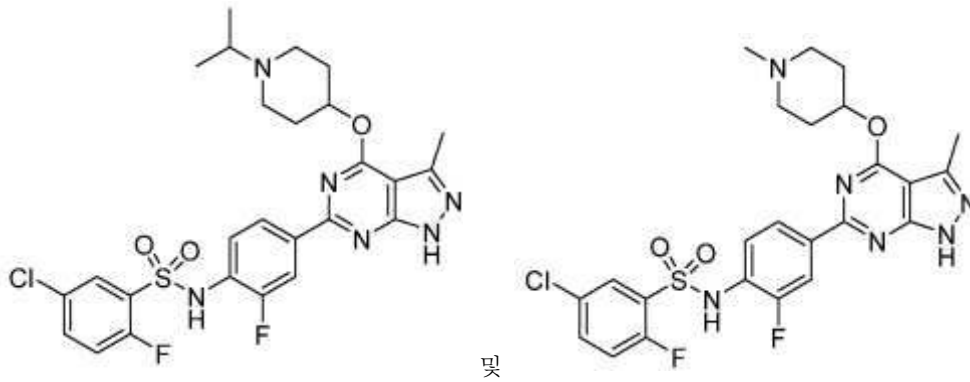
및



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 165

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

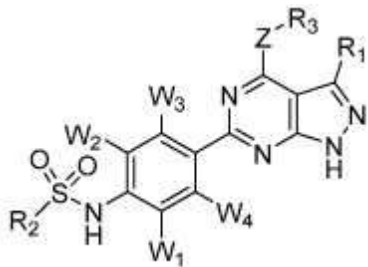


및

청구항 166

화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

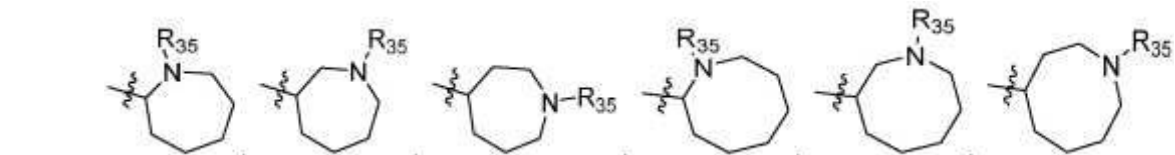
[화학식 III]



상기 식에서,

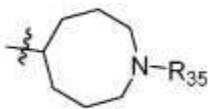
Z는 O 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;



R₃은

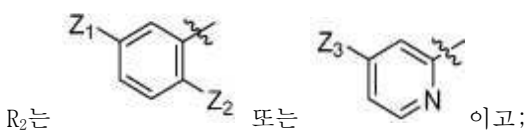
및



로 이루어진 군으로부터 선택된 질소-함유 헤테로사이클이고, 여기서 질소-함유 헤테로사이클의 임의의 -CH₂- 기 상의 0, 1 또는 2개의 수소는 할로젠, -OH, -CN, -CF₃ 또는 (C₁-C₄)-알킬로 대체되고;

R₃₅는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬, 또는 H이고;

R₅₀은 할로젠, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;



R₂는

이고;

Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로젠, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z₃은 H, 할로젠, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W₁, W₂, W₃, W₄는 서로 독립적으로 H, 할로젠, -OR₂₁, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R₂₁은 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨.

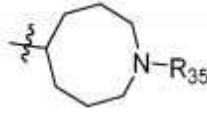
청구항 167

제166항에 있어서, Z는 0인, 화합물.

청구항 168

제166항 또는 제167항에 있어서, R₁은 메틸인, 화합물.

청구항 169

제166항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, R₃₅은  또는  인, 화합물.

청구항 170

제166항 내지 제169항 중 어느 한 항에 있어서, R₃₅는 메틸 또는 이소프로필인, 화합물.

청구항 171

제166항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서,

W₁은 H, F, OMe 또는 Cl이고;

W₂는 H 또는 F이고;

W₃은 H이고;

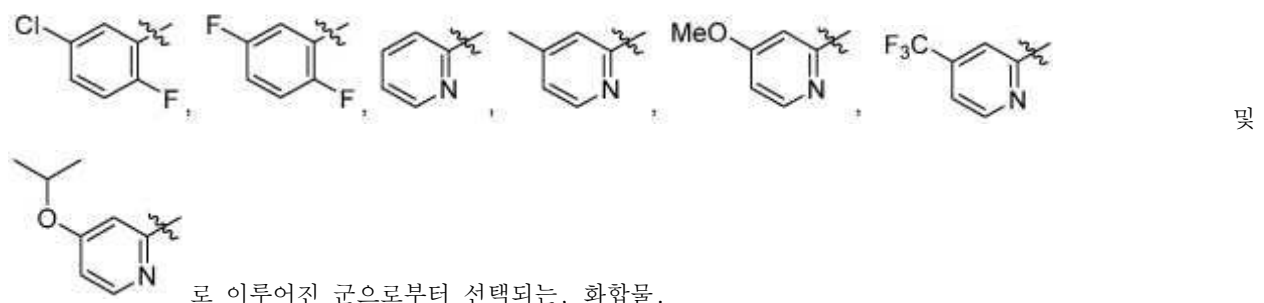
W₄는 H인, 화합물.

청구항 172

제166항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, W₁은 F이고, W₂는 H이고, W₃은 H이고, W₄는 H인, 화합물.

청구항 173

제166항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는



청구항 174

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

청구항 185

간질 치료용 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제174항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 186

긴 QT 증후군, 심부전, 부정맥, 허혈 손상, 허혈 경색증, 심장 섬유증, 혈관 증식, 재협착, 확장 심근병증 및 스텐트 실패로 이루어진 군으로부터 선택되는 심혈관 질환의 치료용 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제174항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 187

긴 QT 증후군의 치료용 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제174항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 188

제187항에 있어서, 긴 QT 증후군이 유전적 긴 QT 증후군인, 용도.

청구항 189

제187항에 있어서, 긴 QT 증후군이 후천적 긴 QT 증후군인, 용도.

청구항 190

전립선암, 결장직장암, 유방암, 파킨슨병 또는 라포라병의 치료 방법으로서, 대상체에 치료학적 유효량의 제1항 내지 제174항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 191

간질의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적 유효량의 제1항 내지 제174항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 192

심혈관 질환의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적 유효량의 제1항 내지 제174항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하고, 심혈관 질환은 긴 QT 증후군, 심부전, 부정맥, 허혈 손상, 허혈 경색증, 심장 섬유증, 혈관 증식, 재협착, 확장 심근병증 및 스텐트 실패로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 193

긴 QT 증후군의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적 유효량의 제1항 내지 제174항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 194

제193항에 있어서, 긴 QT 증후군이 유전적 긴 QT 증후군인, 방법.

청구항 195

제193항에 있어서, 긴 QT 증후군이 후천적 긴 QT 증후군인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

본 기술분야는 SGK-1을 저해하는 피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일-설폰아미드 유도체 및 약제학적 조성물에 관한 것이고, 보다 특히 긴 QT 증후군과 같은 SGK-1 저해에 의해 치료 가능한 심장 병태의 치료를 위한 피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일-설폰아미드 유도체 및 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0001]

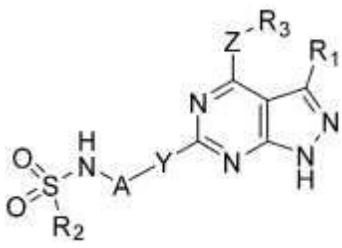
배경 기술

- [0002] 긴 QT 증후군(LQTS)은 심장 박동 후 심장의 재분극에 발생하는 심장 전기 시스템의 병태이다. LQTS는 실신, 익사 또는 심지어 돌연사를 초래할 수 있는 불규칙한 심장박동의 위험 증가를 야기한다. LQTS의 몇 가지 유전적 원인이 확인되었으며, 대부분의 돌연변이가 3가지 주요 심장 이온 채널(KCNQ1, KCNH2 및 SCN5a)을 인코딩하는 유전자에서 나타났다.
- [0003] 심장에 대한 아드레날린의 영향을 감소시켜 심박수를 늦추는 베타 차단제의 사용, 심장 박동을 조절하는 신경에 대한 수술 및/또는 삽입형 제세동기의 사용과 같은 LQTS에 대한 몇 가지 기존의 치료 옵션이 존재한다. 그러나, 기존의 치료 옵션 중 어떤 것도 근본적인 기계론적 문제를 해결하지 못한다.
- [0004] 세린/트레오닌-단백질 키나아제(SGK-1)(또한, 혈청/글루코코르티코이드-조절 키나아제 1으로도 알려져 있음)는 스트레스에 대한 세포의 반응에서 역할을 하는 단백질 키나아제이다. SGK-1은 특정의 칼륨, 나트륨 및 칼로라이드 채널을 활성화한다. 예를 들어, SGK-1은 삼투 스트레스 동안 마이오-이노시톨 수송체를 조절하는 것으로 알려져 있다. LQTS의 치료를 위한 SGK-1 저해제의 용도가 국제공개 WO 2015048531호에 보고되어 있다. 그러나, LQTS와 같은 심장 병태의 치료를 위한 SGK-1 저해제의 개발에 있어서 몇 가지 과제가 남아 있다.

발명의 내용

[0005] 일 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0006] [화학식 I]



- [0007] 상기 식에서,
- [0008] Z는 직접 결합, O, S, CH(R₀) 및 N(R₁₀)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0009] R₁은 H, -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)-C(O)-R₁₄, -NR₁₃-S(O)₂-R₁₅, -NR₁₃-C(O)-NH-R₁₆, -(C₁-C₄)-알킬, -(C₁-C₄)-알킬-OR₁₇ 및 -(C₁-C₄)-알킬-N(R₁₈)R₁₉로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0010] R₃은 H, (C₁-C₈)-알킬, R₃₀ 및 (C₁-C₄)-알킬-R₃₀으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₈)-알킬은 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₃₁에 의해 치환 또는 비치환되고;
- [0011] R₃₀은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 12-원, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 사이클릭 기로, 이는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₃₂에 의해 치환 또는 비치환되고;
- [0012] R₃₁은 할로젠, -OH, -CF₃, -O-(C₁-C₄)-알킬, -N(R₃₃)-R₃₄ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0013] R₃₂는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, -(C₁-C₄)-알킬-(C₃-C₇)-사이클로알킬, -(C₁-C₄)-알킬-O-R₃₇, -(C₁-C₄)-알킬-N(R₃₈)-R₃₉, -(C₁-C₄)-알킬-CN, -C(O)-(C₁-C₄)-알킬, -CN, -OH, =O, -O-(C₁-C₄)-알킬, -N(R₄₀)-R₄₁, -C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬 및 -C(O)-N(R₄₂)-R₄₃으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0014] A는 직접 결합 또는 -CH₂-이고;
- [0015] Y는 카르보사이클릴렌 및 헤테로사이클릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅에 의해 치환 또는 비치환되고;

- [0017] R₅는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -O-(C₁-C₄)-알킬 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0018] Y가 1,4-페닐렌이 아닌 경우이거나, Y가 1,4-페닐렌이고, R₁이 -(C₁-C₄)-알킬-N(R₁₈)R₁₉인 경우: R₂는, 고리 탄소 원자 또는 고리 질소 원자를 통해 결합되고, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 모노사이클릭, 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 헤테로사이클릭 기, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₂-C₄)-알케닐, (C₂-C₄)-알키닐, 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고;
- [0019] Y가 1,4-페닐렌이고, R₁이 H, -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)-C(O)-R₁₄, -NR₁₃-S(O)₂-R₁₅, -NR₁₃-C(O)-NH-R₁₆, -(C₁-C₄)-알킬 또는 -(C₁-C₄)-알킬-OR₁₇인 경우: R₂는, 고리 탄소 원자 또는 고리 질소 원자를 통해 결합되고 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 모노사이클릭, 포화, 부분 불포화 헤테로사이클릭 기, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₂-C₄)-알케닐, (C₂-C₄)-알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고;
- [0020] R₂₀은 할로젠, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0021] R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂ 및 R₄₃은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0022] R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 H, -CH=O, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬은 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환되고;
- [0023] R₅₀은 할로젠, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택됨.
- [0024] 일 양태에서, 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:
- [0025] [화학식 II]
-
- [0026]
- [0027] 상기 식에서,
- [0028] Z는 O, CH₂, S 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0029] R₁은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0030] R₃은 -(CH₂)_p-N(R₃₃)R₃₄로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0031] p는 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0032] R₂는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 모노사이클릭, 방향족 또는 헤테로방향족 기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고;
- [0033] R₂₀은 할로젠, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루

어진 군으로부터 선택되고;

[0034] R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅ 및 R₂₆은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0035] R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 -CH=O, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬은 각각 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0036] R₅₀은 할로겐, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0037] 또 다른 양태에서, 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0038] [화학식 II]



[0039] 상기 식에서,
 [0040]

[0041] Z는 직접 결합, O, S, CH(R₉) 및 N(R₁₀)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0042] R₁은 H, -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)-C(O)-R₁₄, -NR₁₃-S(O)₂-R₁₅, -NR₁₃-C(O)-NH-R₁₆, -(C₁-C₄)-알킬, -(C₁-C₄)-알킬-OR₁₇ 및 -(C₁-C₄)-알킬-N(R₁₈)R₁₉로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0043] R₃은 H, (C₁-C₈)-알킬, R₃₀ 및 (C₁-C₄)-알킬-R₃₀으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₈)-알킬은 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₃₁에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0044] R₃₀은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 12-원, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 사이클릭 기로, 이는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₃₂에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0045] R₃₁은 할로겐, -OH, -CF₃, -O-(C₁-C₄)-알킬, -N(R₃₃)-R₃₄ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0046] R₃₂는 할로겐, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, -(C₁-C₄)-알킬-(C₃-C₇)-사이클로알킬, -(C₁-C₄)-알킬-O-R₃₇, -(C₁-C₄)-알킬-N(R₃₈)-R₃₉, -(C₁-C₄)-알킬-CN, -C(O)-(C₁-C₄)-알킬, -CN, -OH, =O, -O-(C₁-C₄)-알킬, -N(R₄₀)-R₄₁, -C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬 및 -C(O)-N(R₄₂)-R₄₃으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0047] R₂는 1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 6-원 모노사이클릭, 헤테로방향족 기이고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0048] R₂₀은 할로겐, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

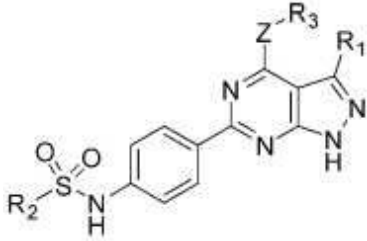
[0049] R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂ 및 R₄₃은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0050] R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 H, -CH=O, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬은 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0051] R₅₀은 할로겐, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0052] 또한 또 다른 양태에서, 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0053] [화학식 II]



[0054]

[0055] 상기 식에서,

[0056] Z는 O, CH₂, S 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0057] R₁은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0058] R₃은 -(CH₂)_p-N(R₃₃)R₃₄로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0059] p는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0060] R₂는 1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 6-원 모노사이클릭, 헤테로방향족 기이고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0061] R₂₀은 할로겐, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

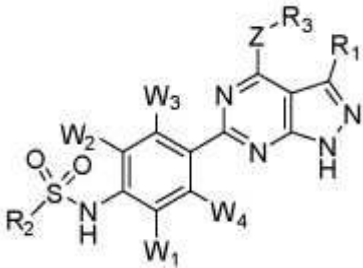
[0062] R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅ 및 R₂₆은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0063] R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 -CH=O, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬은 각각 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0064] R₅₀은 할로겐, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0065] 또 다른 양태에서, 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 존재한다:

[0066] [화학식 III]



[0067]

[0068] 상기 식에서,

[0069] Z는 O, CH₂, S 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0070] R₁은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

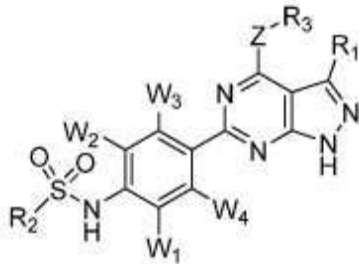
[0071] R₃은 -(CH₂)_p-N(R₃₃)R₃₄로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, 기 -(CH₂)_p-의 0, 1, 또는 2개의 수소 원자는

독립적으로 F로 대체되고;

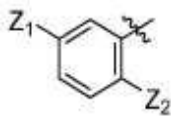
- [0072] p는 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0073] R₂는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 모노사이클릭, 방향족 또는 헤테로방향족 기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고;
- [0074] R₂₀은 할로젠, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0075] R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅ 및 R₂₆은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0076] R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 -CH=O, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬은 각각 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환되고;
- [0077] R₅₀은 할로젠, -OR₂₇, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0078] R₂₇은 H, -C(=O)-(C₁-C₄)-알킬, α-카르복실 기에 의해 결합된 천연 아미노산, 또는 P(=O)(OH)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0079] W₁, W₂, W₃, W₄는 서로 독립적으로 H, 할로젠, -OR₂₁, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0080] 또 다른 양태에서, 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 존재한다:

[0081] [화학식 III]



- [0082]
- [0083] 상기 식에서,
- [0084] Z는 O 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0085] R₁은 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0086] R₃은 -(CH₂)_p-N(R₃₃)R₃₄이고;
- [0087] p는 2, 3 또는 4이고;

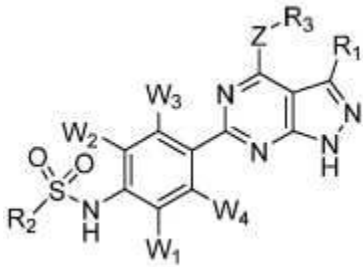


- [0088] R₂는
- [0089] Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 Cl, F, -OMe 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0090] R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 (C₁-C₄)-알킬이고;
- [0091] W₁, W₂, W₃, W₄는 서로 독립적으로 H, 할로젠, -OR₂₁, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0092] R₂₁은 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0093] 또 다른 양태에서, 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 존재한다:

[0094] [화학식 III]



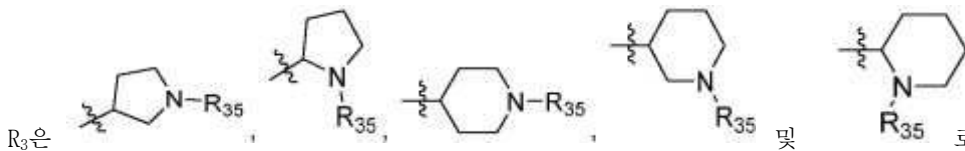
[0095]

[0096] 상기 식에서,

[0097] Z는 O 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0098] R₁은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

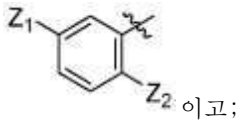
[0099]



R₃₅은 질소-함유 헤테로사이클이고, 여기서 질소-함유 헤테로사이클의 임의의 -CH₂- 기 상의 0, 1 또는 2개의 수소는 할로젠, -OH, -CN, -CF₃ 또는 (C₁-C₄)-알킬로 대체되고;

[0100] R₃₅는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬, 또는 H이고;

[0101] R₅₀은 할로젠, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0102] R₂는

[0103] Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 Cl, F, -OMe 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0104] W₁은 F 또는 OMe이고;

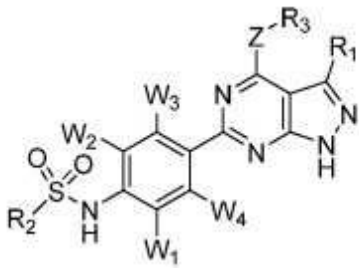
[0105] W₂는 H 또는 F이고;

[0106] W₃은 H이고;

[0107] W₄는 H임.

[0108] 또 다른 양태에서, 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 존재한다:

[0109] [화학식 III]



[0110]

상기 식에서,

[0111]

Z는 O 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

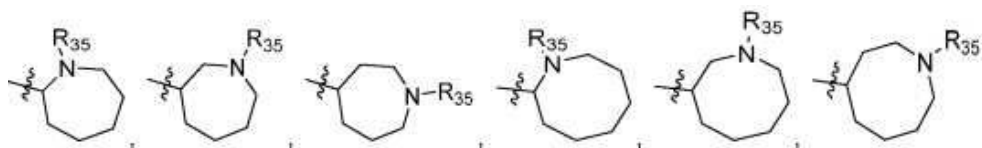
[0112]

[0113]

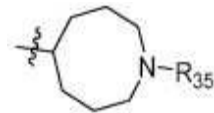
R₁은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0114]

R₃은



및



로 이루어진 군으로부터 선택된 질소-함유 헤테로사이클이고, 여기서 질소-함유 헤테로사이클의 임의의 -CH₂- 기 상의 0, 1 또는 2개의 수소는 할로젠, -OH, -CN, -CF₃ 또는 (C₁-C₄)-알킬로 대체되고;

[0115]

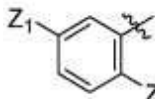
R₃₅는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬, 또는 H이고;

[0116]

R₅₀은 할로젠, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0117]

R₂는



[0118]

Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 Cl, F, -OMe 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0119]

W₁, W₂, W₃, W₄는 서로 독립적으로 H, 할로젠, -OR₂₁, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0120]

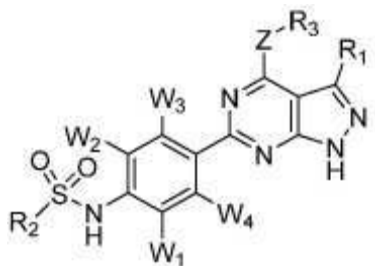
R₂₁은 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0121]

또 다른 양태에서, 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 존재한다:

[0122]

[화학식 III]



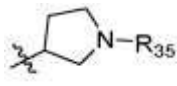
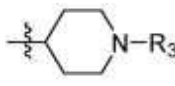
[0123]

[0124]

상기 식에서,

[0125] Z는 0 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0126] R₁은 (C₁-C₄)-알킬이고;

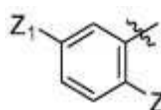
[0127] R₃은 $-(CH_2)_p-N(R_{33})R_{34}$,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0128] p는 2, 3 또는 4이고;

[0129] R₃₃, R₃₄ 및 R₃₅는 서로 독립적으로 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬이고;

[0130] R₅₀은 할로겐, -OR₂₇, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0131] R₂₇은 H, -C(=O)-(C₁-C₄)-알킬, α-카르복실 기에 의해 결합된 천연 아미노산, 또는 P(=O)(OH)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0132] R₂는  이고;

[0133] Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 Cl, F, -OMe 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0134] W₁은 F 또는 OMe이고;

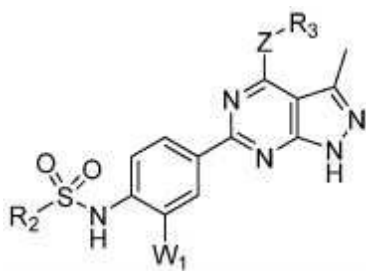
[0135] W₂는 H이고;

[0136] W₃은 H이고;

[0137] W₄는 H임.

[0138] 또한 또 다른 양태에서, 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

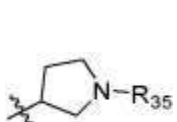
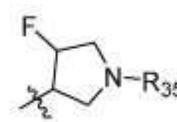
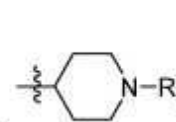
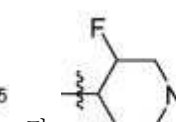
[0139] [화학식 IV]



[0140]

[0141] 상기 식에서,

[0142] Z는 0 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0143] R₃은 $-(CH_2)_p-N(R_{33})R_{34}$, , ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0144] p는 2, 3 또는 4이고;

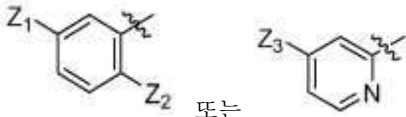
[0145] R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬

이고;

[0146] R₃₅는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬, 또는 H이고;

[0147] R₅₀은 할로겐, -OR₂₇, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0148] R₂₇은 H, -C(=O)-(C₁-C₄)-알킬, α-카르복실 기에 의해 결합된 천연 아미노산 및 P(=O)(OH)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0149] R₂는 이고;

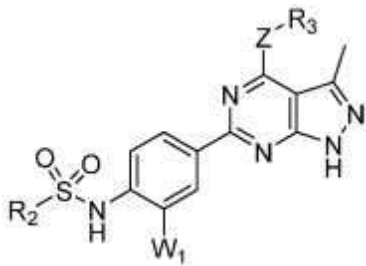
[0150] Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로겐, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0151] Z₃은 H, 할로겐, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0152] W₁은 할로젠임.

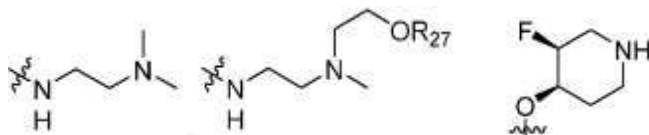
[0153] 또 다른 양태에서, 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0154] [화학식 IV]

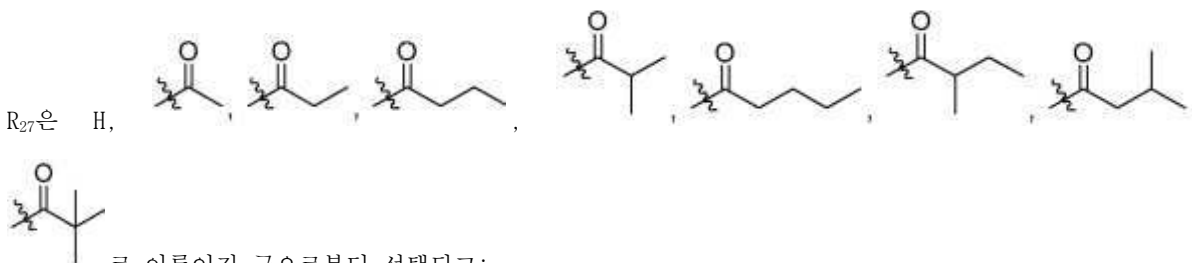


[0155]

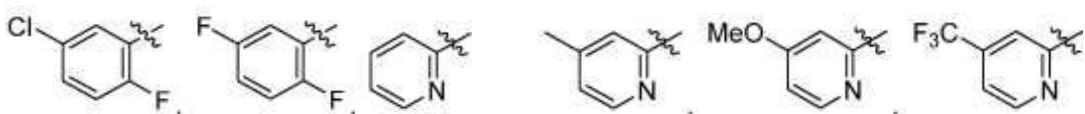
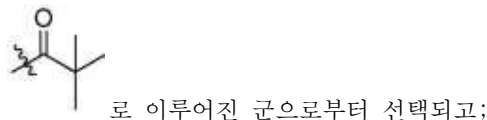
[0156] 상기 식에서,



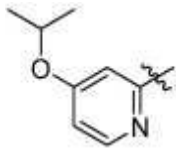
[0157] Z-R₃은 로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0158] R₂₇은 H, 및



[0159] R₂는 및

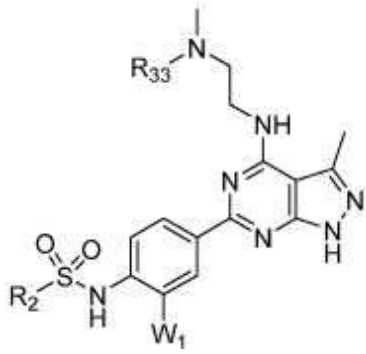


로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0160] W₁은 Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택됨.

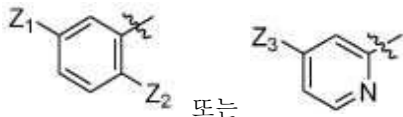
[0161] 또 다른 양태에서, 화학식 V의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0162] [화학식 V]



[0163]

[0164] 상기 식에서,



[0165] R₂는 Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로젠, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0166] Z₃은 H, 할로젠, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0167] W₁은 H 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

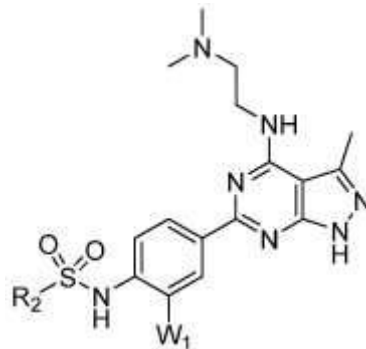
[0168] R₃₃은 -CH₃ 또는 -(CH₂)₂-OR₂₇이고;

[0169] R₂₇은 H, -C(=O)-(C₁-C₄)알킬, α-카르복실 기에 의해 결합된 천연 아미노산 및 P(=O)(OH)₂로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0170] 일 양태에서, 화학식 Vb의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

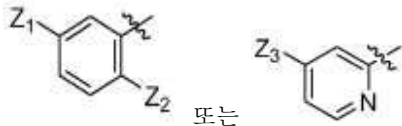
[0171] [화학식 Vb]

[0172]



[0173]

[0174] 상기 식에서,



[0175] R₂는 또는 이고;

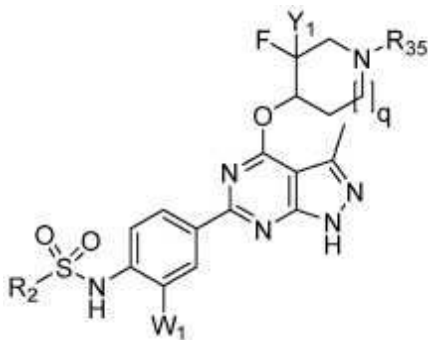
[0176] Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로젠, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0177] Z₃은 H, 할로젠, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0178] W₁은 H 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0179] 또 다른 양태에서, 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 존재한다:

[0180] [화학식 VI]

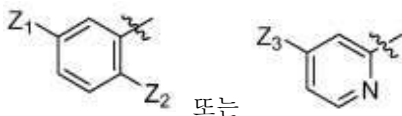


[0181]

[0182] 상기 식에서,

[0183] Y₁은 H 또는 F이고;

[0184] q는 0 또는 1이고;



[0185] R₂는 또는 이고;

[0186] Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로젠, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0187] Z₃은 H, 할로젠, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0188] W₁은 H 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0189] R₃₅는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬, 또는 H이고;

[0190] R₅₀은 할로젠, -OR₂₇, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0191] R₂₇은 H, -C(=O)-(C₁-C₄)알킬, α-카르복실기에 의해 결합된 천연 아미노산 및 P(=O)(OH)₂로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0192] 또 다른 양태에서, 본원에서 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0193] 또한 또 다른 양태에서, SGK-1의 저해제로서 본원에서 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다. 예를 들어, 본원에서 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 전립선암 또는 간질의 치료에 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 긴 QT 증후군, 심부전, 부정맥, 허혈 손상, 허혈 경색증, 심장 섬유증,

혈관 증식, 재협착, 확장 심근병증 및 스텐트 실패로 이루어진 군으로부터 선택되는 심혈관 질환의 치료에 사용될 수 있다. 보다 구체적으로, 본원에서 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 긴 QT 증후군의 치료에 사용될 수 있다.

[0194] 또 다른 양태에서, 본원에서 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 대상체에서 SGK-1을 저해하는 약제의 제조를 위한 용도가 제공된다. 예를 들어, 약제는 전립선암 치료용일 수 있다. 예를 들어, 약제는 간질 치료용일 수 있다. 예를 들어, 약제는 긴 QT 증후군, 심부전, 부정맥, 허혈 손상, 허혈 경색증, 심장 섬유증, 혈관 증식, 재협착, 확장 심근병증 및 스텐트 실패로 이루어진 군으로부터 선택되는 심혈관 질환의 치료용일 수 있다. 보다 구체적으로, 약제는 긴 QT 증후군의 치료에 사용될 수 있다.

[0195] 또 다른 양태에서, SGK-1 매개 메카니즘에 관련된 기타 병태의 치료 방법이 제공된다. 이러한 병태는 비제한적으로 전립선암, 결장직장암, 유방암(예를 들어, 저항성 유방암), 파킨슨병 및 라포라병 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0196] 또 다른 양태에서, 전립선암의 치료 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에 치료적 유효량의 본원에서 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법은 치료적 유효량의 본원에서 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.

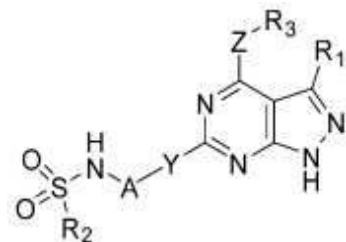
[0197] 또 다른 양태에서, 심혈관 질환의 치료 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에 치료적 유효량의 본원에서 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 심혈관 질환은 긴 QT 증후군, 심부전, 부정맥, 허혈 손상, 허혈 경색증, 심장 섬유증, 혈관 증식, 재협착, 확장 심근병증 및 스텐트 실패로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0198] 또 다른 양태에서, 긴 QT 증후군의 치료 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에 치료적 유효량의 본원에서 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0199] 본 기재는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[0200] [화학식 I]



[0201]

[0202] 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 단백질 키나아제 활성, 특히 혈청 및 글루코코르티코이드 조절 키나아제 아이소형(isoform) 1(SGK-1)의 활성을 조절하는 약리학적 활성 화합물이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 SGK-1 활성이 부적절한 병태의 치료에 적합할 수 있다. 이러한 병태의 비제한적인 예는 긴 QT 증후군, 심부전, 부정맥, 허혈 손상, 허혈 경색증, 심장 섬유증, 혈관 증식, 재협착, 확장 심근병증 및 스텐트 실패, 전립선암 및 간질을 포함할 수 있다. 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 본원에서 보다 상세히 기재되어 있다.

[0203] 정의

[0204] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 하기의 용어 및 문구는 하기의 의미를 갖는 것으로 의도된다. 특정한 용어 또는 문구가 구체적으로 정의되지 않는다는 점은, 불명확성 또는 명확성의 결여와 연관되어서는 안되며, 오히려 본원에서의 용어는 그 일반적인 의미 내에서 사용된다. 상표명이 본원에 사용되는 경우, 이것은 독립적으로 상표명 제품 및 상표명 제품의 활성 약제학적 성분(들)을 포함하도록 의도된다.

[0205] "알킬"은 1차, 2차, 또는 3차 탄소 원자를 함유하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알킬기는 1 내지 20개의 탄소 원자(즉, C₁-C₂₀ 알킬), 1 내지 8개의 탄소 원자(즉, C₁-C₈ 알킬), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자(즉, C₁-C₄ 알

킬)를 가질 수 있다. 적합한 알킬기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나 메틸 (Me, $-CH_3$), 에틸 (Et, $-CH_2CH_3$), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, $-C(CH_3)_3$), 1-펜틸 (n-펜틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-헥실 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실 ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸-2-펜틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸 ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-디메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$) 및 옥틸 ($-(CH_2)_7CH_3$)을 포함한다.

[0206] "알콕시"는 화학식 -O-알킬을 가진 기를 의미하며, 여기서 상기에서 정의된 바와 같은 알킬기는 산소 원자를 통해 부모 분자에 부착된다. 알콕시기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_1-C_{20} 알콕시), 1 내지 12개의 탄소 원자(즉, C_1-C_{12} 알콕시), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_1-C_4 알콕시)를 가질 수 있다. 적합한 알콕시기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, 메톡시 ($-O-CH_3$ 또는 $-OMe$), 에톡시 ($-OCH_2CH_3$ 또는 $-OEt$), t-부톡시 ($-O-C(CH_3)_3$ 또는 $-OtBu$) 등을 포함한다.

[0207] "할로알킬"은 알킬기의 하나 이상의 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬기이다. 할로알킬기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_1-C_{20} 할로알킬), 1 내지 12개의 탄소 원자(즉, C_1-C_{12} 할로알킬), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_1-C_4 할로알킬)를 가질 수 있다. 적합한 할로알킬기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$ 등을 포함한다.

[0208] "사이클로알킬"은 이에 제한되는 것은 아니나 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 바이사이클로[3.2.1]옥타닐 및 바이사이클로[5.2.0]노나닐을 포함하는 모노 또는 바이사이클릭 카보사이클릭 고리 작용기를 의미한다. 사이클로알킬은 3 내지 12개의 탄소 원자(즉, C_3-C_{12} 사이클로알킬), 3 내지 7개의 탄소 원자(즉, C_3-C_7 사이클로알킬) 또는 3 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_3-C_6 사이클로알킬)를 가질 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 용어 " (C_3-C_7) 사이클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소를 함유하는 사이클로알킬기를 지칭한다. 따라서, 용어 " (C_3-C_7) 사이클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소를 함유하는 모노사이클릭 사이클로알킬기 및 6 내지 7개의 탄소를 함유하는 바이사이클릭 사이클로알킬기를 포함한다.

[0209] "알케닐"은 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소, sp^2 이중 결합을 가진 1차, 2차, 또는 3차 탄소 원자를 포함하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알케닐기는 2 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_2-C_{20} 알케닐), 2 내지 12개의 탄소 원자(즉, C_2-C_{12} 알케닐), 또는 2 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_2-C_6 알케닐)를 가질 수 있다. 적합한 알케닐기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나 에틸렌, 비닐 ($-CH=CH_2$), 알릴 ($-CH_2CH=CH_2$), 사이클로펜테닐 ($-C_5H_7$) 및 5-헥세닐 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)을 포함한다.

[0210] "알키닐"은 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 가진 1차, 2차, 또는 3차 탄소 원자를 포함하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알키닐기는 2 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_2-C_{20} 알키닐), 2 내지 12개의 탄소 원자(즉, C_2-C_{12} 알키닐), 또는 2 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_2-C_6 알키닐)를 가질 수 있다. 적합한 알키닐기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, 아세틸렌 ($-C\equiv CH$), 프로파르길 ($-CH_2C\equiv CH$) 등을 포함한다.

[0211] "알킬렌"은 부모 알칸의 동일한 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자가 제거됨으로써 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 가진 포화, 분지형 또는 직쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알킬렌기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 알킬렌 라디칼은, 이에 제한되는 것은 아니나 메틸렌 ($-CH_2-$), 1,1-에틸렌 ($-CH(CH_3)-$), 1,2-에틸렌 ($-CH_2CH_2-$),

1,1-프로필렌 (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-프로필렌 (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-프로필렌 (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-부틸렌 (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) 등을 포함한다.

- [0212] "알케닐렌"은 부모 알켄의 동일한 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자가 제거됨으로써 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 가진 불포화, 분지형 또는 직쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 그리고 알케닐렌기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 알케닐렌 라디칼은, 이에 제한되는 것은 아니나, 1,2-에틸렌 (-CH=CH-)을 포함한다.
- [0213] "알키닐렌"은 부모 알킨의 동일한 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자가 제거됨으로써 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 가진 불포화, 분지형 또는 직쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알키닐렌기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 알키닐렌 라디칼은, 이에 제한되는 것은 아니나, 아세틸렌 (-C≡C-), 프로파르길 (-CH₂C=C-) 및 4-펜티닐 (-CH₂CH₂CH₂C=C-)을 포함한다.
- [0214] "아릴"은 부모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 한 개의 수소 원자가 제거됨으로써 유도된 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들어, 아릴기는 6 내지 20개의 탄소 원자, 6 내지 14개의 탄소 원자, 또는 6 내지 12개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 아릴기는, 이에 제한되는 것은 아니나, 벤젠 (예를 들어, 페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐 등으로부터 유도된 라디칼을 포함한다.
- [0215] "아릴렌"은 부모 아릴의 동일한 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자가 제거됨으로써 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 가진 상기 정의된 바와 같은 아릴을 지칭한다. 전형적인 아릴렌 라디칼은, 이에 제한되는 것은 아니나, 페닐렌, 예컨대, 1,4-페닐렌을 포함한다.
- [0216] "아릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로는 말단 또는 sp³ 탄소 원자에 결합된 수소 원자들 중 하나가 아릴 라디칼로 대체된 비고리형(acyclic) 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 아릴알킬기는, 이에 제한되는 것은 아니나, 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토펜질, 2-나프토펜에탄-1-일 등을 포함한다. 아릴알킬기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있고, 예를 들어, 알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 모이어티는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.
- [0217] "아릴알케닐"은 탄소 원자, 전형적으로는 말단 또는 sp³ 탄소 원자뿐 아니라 또한 sp² 탄소 원자에 결합된 수소 원자들 중 하나가 아릴 라디칼로 대체된 비고리형 알케닐 라디칼을 지칭한다. 아릴알케닐의 아릴 부분은 예를 들어, 본원에서 개시된 바와 같은 임의의 아릴기를 포함할 수 있고, 아릴알케닐의 알케닐 부분은 예를 들어 본원에서 개시된 바와 같은 임의의 알케닐기를 포함할 수 있다. 아릴알케닐기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있고, 예를 들어, 알케닐 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 모이어티는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.
- [0218] "아릴알키닐"은 탄소 원자, 전형적으로는 말단 또는 sp³ 탄소 원자뿐 아니라 또한 sp 탄소 원자에 결합된 수소 원자들 중 하나가 아릴 라디칼로 대체된 비고리형 알키닐 라디칼을 지칭한다. 아릴알키닐의 아릴 부분은 예를 들어, 본원에서 개시된 바와 같은 임의의 아릴기를 포함할 수 있고, 아릴알키닐의 알키닐 부분은 예를 들어 본원에서 개시된 바와 같은 임의의 알키닐기를 포함할 수 있다. 아릴알키닐기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있고, 예를 들어, 알키닐 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 모이어티는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.
- [0219] 본원에서 사용되는, "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.
- [0220] 본원에서 사용되는, 용어 "할로알킬"은 적어도 하나의 할로젠으로 치환된 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 본원에서 사용되는 분지형 또는 직쇄 "할로알킬"기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, 하나 이상의 할로젠, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로 독립적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸 및 t-부틸을 포함한다. 용어 "할로알킬"은 -CF₃과 같은 퍼플루오로알킬기와 같은 치환기를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0221] 알킬, 아릴, 아릴알킬, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴 및 본원에서 사용된 기타 기와 관련한 용어 "치환된"은, 예를 들어, "치환된 알킬", "치환된 사이클로알킬", "치환된 아릴", "치환된 아릴알킬", "치환된 헤테로사이클릴" 및 "치환된 카르보사이클릴"은, 하나 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비수소 치환기로 대체된 기, 알킬, 알케닐, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 카르보사이클릴 각각을 의미한다. 전형적인 치환기

는, 이에 제한되는 것은 아니나, $-X$, $-R$, $-O-$, $=O$, $-OR$, $-SR$, $-S-$, $-NR_2$, $-N(+R)_3$, $=NR$, $-CX_3$, $-CRX_2$, $-CR_2X$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NRC(=O)R$, $-NRC(=O)OR$, $-NRC(=O)NRR$, $-C(=O)NRR$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)NRR$, $-OC(=O)OR$, $-C(=O)R$, $-S(=O)_2OR$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, $-S(=O)R$, $-NRS(=O)_2R$, $-NRS(=O)_2NRR$, $-NRS(=O)_2OR$, $-OP(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(OR)_2$, $-P(O)(OR)(OR)$, $-C(=O)R$, $-C(=S)R$, $-C(=O)OR$, $-C(=S)OR$, $-C(=O)SR$, $-C(=S)SR$, $-C(=O)NRR$, $-C(=S)NRR$, $-C(=NR)NRR$, $-NRC(=NR)NRR$ 을 포함하나, 여기서 각각의 X는 독립적으로 할로겐: F, Cl, Br, 또는 I이고; 각각의 R은 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 보호기 또는 전구약물 모이어티이다. 2가 기가 또한 유사하게 치환될 수도 있다.

[0222] 당업자는 "알킬", "아릴", "헤테로사이클릴" 등과 같은 모이어티가 하나 이상의 치환기로 치환될 때, 대안적으로 이들이 "알킬렌", "아릴렌", "헤테로사이클릴렌" 등의 모이어티(즉, 부모 "알킬", "아릴", "헤테로사이클릴" 모이어티의 수소 원자들 중 적어도 하나가 지시된 치환기(들)로 대체되어짐을 지칭함)로 지칭될 수 있음을 인식할 것이다. "알킬", "아릴", "헤테로사이클릴" 등과 같은 모이어티가 본원에서 "치환된"으로 언급되거나, 도시적으로 치환된 것으로 나타나진 경우 (또는 선택적으로 치환되어진 것인 경우, 예를 들어, 치환기의 수 범위가 0 내지 양의 정수일 때), 이때에는 용어 "알킬", "아릴", "헤테로사이클릴" 등은 "알킬렌", "아릴렌", "헤테로사이클릴렌" 등으로 상호 교환 가능한 것으로 이해된다.

[0223] "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자, 예컨대 O, N, 또는 S로 대체되어진 알킬기를 지칭한다. 예를 들어, 부모 분자에 부착된 알킬기의 탄소 원자가 헤테로원자(예를 들어, O, N, 또는 S)로 대체되는 경우, 생성된 헤테로알킬기는 각각 알콕시기(예를 들어, $-OCH_3$, 등), 아민(예를 들어, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, 등), 또는 티오알킬기(예를 들어, $-SCH_3$)이다. 부모 분자에 부착되지 않는 알킬기의 비말단 탄소 원자가 헤테로원자(예를 들어, O, N, 또는 S)로 대체되는 경우, 생성된 헤테로알킬기는 각각 알킬 에테르 (예를 들어, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, 등), 알킬 아민(예를 들어, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, 등), 또는 티오알킬 에테르 (예를 들어, $-CH_2-S-CH_3$)이다. 알킬 기의 말단 탄소 원자가 헤테로원자(예를 들어, O, N, 또는 S)로 대체되는 경우, 생성된 헤테로알킬기는 각각 히드록시알킬 기 (예를 들어, $-CH_2CH_2-OH$), 아미노알킬기(예를 들어, $-CH_2NH_2$), 또는 알킬 티올기(예를 들어, $-CH_2CH_2-SH$)이다. 헤테로알킬기는 예를 들어 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. C_1-C_6 헤테로알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진 헤테로알킬기를 의미한다.

[0224] 본원에서 사용되는 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은 예로, 그리고 비제한적인 방식으로, 문헌 [Paquette, Leo A.; *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* (W. A. Benjamin, New York, 1968), 특히 Chapters 1, 3, 4, 6, 7 및 9]; 문헌 [The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), 특히 Volumes 13, 14, 16, 19 및 28]; 및 문헌 [J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재된 헤테로사이클을 포함한다. 본 발명의 하나의 특정한 실시형태에서, "헤테로사이클"은 본원에서 정의된 바와 같은 "카르보사이클"을 포함하며, 여기서 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 탄소 원자는 헤테로원자(예를 들어, O, N, P 또는 S)로 대체되어 있다. 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은 포화 고리, 부분 불포화 고리 및 방향족 고리(즉, 헤테로방향족 고리)를 포함한다. 헤테로사이클은, 융합, 가교 또는 스피로와 관계 없이 방향족 및 비방향족 모노-, 바이- 및 폴리-사이클릭 고리를 포함한다. 본원에서 사용되는, 용어 "헤테로사이클"은 이에 제한되는 것은 아니나 "헤테로아릴"을 포함한다.

[0225] 헤테로사이클의 예는, 예로서 그리고 비제한적으로 피리딘, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘(피페리딘), 티아졸릴, 테트라히드로티오펜, 황 산화 테트라히드로티오펜, 피리미디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 아제티디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐, 잔테닐, 페녹사티닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸리, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, β -카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 푸라자닐, 페녹사진일, 이소크로마닐, 크로마닐,

이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥신돌릴, 벤족사졸리닐 및 이사티노일을 포함한다.

[0226] 예로, 비제한적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5, 또는 6에, 피리다진의 위치 3, 4, 5, 또는 6에, 피리미딘의 위치 2, 4, 5, 또는 6에, 피라진의 위치 2, 3, 5, 또는 6에, 푸란, 테트라히드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 위치 2, 3, 4, 또는 5에, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4, 또는 5에, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 위치 3, 4, 또는 5에, 아지리딘의 위치 2 또는 3에, 아제티딘의 위치 2, 3, 또는 4에, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8에, 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8에 결합된다. 보다 더욱 전형적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클은 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리딜, 6-피리딜, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 또는 5-티아졸릴을 포함한다.

[0227] 예로, 비제한적으로, 질소 결합된 헤테로사이클은, 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1에서, 이소인돌, 또는 이소인돌린의 위치 2에서, 모르폴린의 위치 4에서 및 카르바졸 또는 β-카르볼린의 위치 9에서 결합된다. 보다 더욱 전형적으로, 질소 결합된 헤테로사이클은 1-아지리딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐을 포함한다.

[0228] "헤테로사이클릴렌"은 헤테로사이클릴의 헤테로원자 또는 탄소 원자로부터 수소 원자를 개방 원자가로 대체함으로써 유도되는 본원에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴을 지칭한다. 유사하게, "헤테로아릴렌"은 방향족 헤테로사이클릴렌이 지칭한다.

[0229] "헤테로사이클릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로는 말단 또는 sp³ 탄소 원자에 결합된 수소 원자들 중 하나가 헤테로사이클릴 라디칼(즉, 헤테로사이클릴-알킬렌-모이어티)로 대체된 비고리형 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 헤테로사이클릴 알킬기는, 이에 제한되는 것은 아니나 헤테로사이클릴-CH₂-, 2-(헤테로사이클릴)에탄-1-일, 등을 포함하고, 여기서 "헤테로사이클릴" 부분은 문헌[Principles of Modern Heterocyclic Chemistry]에 기재된 것을 포함하여, 상기 기재된 헤테로사이클릴기 중 임의의 것을 포함한다. 당업자는 또한 헤테로사이클릴기가 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합을 통해 헤테로사이클릴 알킬의 알킬 부분에 부착될 수 있고, 단 생성된 기는 화학적으로 안정하다는 점을 전제로 한다는 것을 이해할 것이다. 헤테로사이클릴 알킬기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예를 들어, 아릴알킬기의 알킬 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로사이클릴 모이어티는 1 내지 14개의 탄소 원자를 포함한다. 헤테로사이클릴 알킬의 예는, 예시적으로 비제한적으로는 5-원 황, 산소 및/또는 질소 함유 헤테로사이클, 예컨대 티아졸릴메틸, 2-티아졸릴에탄-1-일, 이미다졸릴메틸, 옥사졸릴메틸, 티아디아졸릴메틸, 등, 6-원 황, 산소 및/또는 질소 함유 헤테로사이클, 예컨대 피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 모르폴리닐메틸, 피리디닐메틸, 피리디질메틸, 피리미딜메틸, 피라지닐메틸 등을 포함한다.

[0230] "헤테로사이클릴알케닐"은 탄소 원자, 전형적으로는 말단 또는 sp³ 탄소 원자에, 그러나 또한 sp² 탄소 원자에 결합된 수소 원자들 중 하나가 헤테로사이클릴 라디칼(즉, 헤테로사이클릴-알케닐렌-모이어티)로 대체된 비고리형 알케닐 라디칼을 지칭한다. 헤테로사이클릴 알케닐기의 헤테로사이클릴 부분은 문헌[Principles of Modern Heterocyclic Chemistry]에 기재된 것을 포함하는 본원에서 기재된 헤테로사이클릴기의 임의의 것을 포함하고, 헤테로사이클릴 알케닐기의 알케닐 부분은 본원에서 개시된 알케닐기의 임의의 것을 포함한다. 당업자는 또한 헤테로사이클릴기가 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합을 통해 헤테로사이클릴 알케닐의 알케닐 부분에 부착될 수 있고, 단 생성된 기는 화학적으로 안정하다는 점을 전제로 한다는 것을 이해할 것이다. 헤테로사이클릴 알케닐기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예를 들어, 헤테로사이클릴 알케닐기의 알케닐 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로사이클릴 모이어티는 1 내지 14개의 탄소 원자를 포함한다.

[0231] "헤테로아릴"은 고리에서 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 1가 방향족 헤테로사이클릴을 지칭한다. 방향족 고리에 포함될 수 있는 적합한 헤테로원자의 비제한적인 예는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 헤테로아릴 고리의 비제한적인 예는 피리디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 퓨리닐, 푸라닐, 티에닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜닐, 카르바졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리다질, 피리미딜, 피라질, 등을 비롯한 "헤테로사이클릴"의 정의에 열거된 것 모두를 포함한다.

[0232] "카르보사이클" 또는 "카르보사이클릴"은 모노사이클로서 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖고, 바이사이클로서 7 내

지 12개의 탄소 원자를 갖고, 폴리사이클로서 최대 약 20개의 탄소 원자를 갖는 포화, 부분 불포화 또는 방향족 고리를 지칭한다. 모노사이클릭 카르보사이클은 3 내지 6개의 고리 원자를 갖고, 보다 더 전형적으로는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 바이사이클릭 카르보사이클은 예를 들어 바이사이클로 (4,5), (5,5), (5,6) 또는 (6,6) 시스템으로 배열된 7 내지 12개의 고리 원자, 또는 바이사이클로 (5,6) 또는 (6,6) 시스템으로 배열된 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는다. 카르보사이클은, 융합, 가교 또는 스피로와 관계 없이 방향족 및 비방향족 모노, 바이- 및 폴리-사이클릭 고리를 포함한다. 모노사이클릭 카르보사이클의 비제한적 예는 사이클로알킬기, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-사이클로헥스-3-에닐 또는 아릴기, 예컨대 페닐 등을 포함한다. 따라서, 본원에서 사용되는 "카르보사이클"은, 이에 제한되는 것은 아니나 "아릴", "페닐" 및 "바이페닐"을 포함한다.

[0233] "카르보사이클릴렌"은 부모 카르보사이클릴의 동일한 또는 상이한 2개의 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자가 제거됨으로써 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 가진 상기 정의된 바와 같은 카르보사이클릴 또는 카르보사이클을 지칭한다. 전형적인 카르보사이클릴렌 라디칼은, 이에 제한되는 것은 아니나 페닐렌을 포함한다. 따라서, 본원에서 사용되는 "카르보사이클릴렌"은, 이에 제한되는 것은 아니나 "아릴렌"을 포함한다.

[0234] "카르보사이클릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로는 말단 또는 sp³ 탄소 원자에 결합된 수소 원자들 중 하나가 상기 정의된 바와 같은 카르보사이클릴 라디칼로 대체된 비고리형 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 카르보사이클릴알킬기는, 이에 제한되는 것은 아니나 아릴알킬기, 예컨대 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토벤질, 2-나프토펜에탄-1-일이 포함되거나, 사이클로알킬알킬기, 예컨대 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로헥실메틸 등을 포함한다. 아릴알킬기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있고, 예를 들어, 알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 모이어티는 6 내지 14개의 탄소 원자이다. 사이클로알킬알킬기는 4 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있고, 예를 들어 알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 사이클로알킬기는 3 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0235] "아릴헤테로알킬"은 탄소 원자 또는 헤테로원자에 부착될 수 있는 수소 원자가 본원에서 정의된 바와 같은 아릴기로 대체되어진 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로알킬을 지칭한다. 아릴기는 헤테로알킬기의 탄소 원자에, 또는 헤테로알킬기의 헤테로원자에 결합될 수 있고, 단 생성된 아릴헤테로알킬기는 화학적으로 안정한 모이어티를 제공한다. 예를 들어, 아릴헤테로알킬기는 일반 화학식 -알킬렌-O-아릴, -알킬렌-O-알킬렌-아릴, -알킬렌-NH-아릴, -알킬렌-NH-알킬렌-아릴, -알킬렌-S-아릴, -알킬렌-S-알킬렌-아릴, 등을 가질 수 있다. 부가적으로, 상기 일반 화학식에서 임의의 알킬렌 모이어티는 본원에서 정의되거나 예시된 임의의 치환기로 추가 치환될 수 있다.

[0236] "헤테로아릴알킬"은 수소 원자가 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴기로 대체되어진 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 헤테로아릴 알킬의 비제한적인 예는 -CH₂-피리디닐, -CH₂-피롤릴, -CH₂-옥사졸릴, -CH₂-인돌릴, -CH₂-이소인돌릴, -CH₂-퓨리닐, -CH₂-푸라닐, -CH₂-티에닐, -CH₂-벤조푸라닐, -CH₂-벤조티오펜닐, -CH₂-카르바졸릴, -CH₂-이미다졸릴, -CH₂-티아졸릴, -CH₂-이속사졸릴, -CH₂-피라졸릴, -CH₂-이소티아졸릴, -CH₂-퀴놀릴, -CH₂-이소퀴놀릴, -CH₂-피리다질, -CH₂-피리미딜, -CH₂-피라질, -CH(CH₃)-피리디닐, -CH(CH₃)-피롤릴, -CH(CH₃)-옥사졸릴, -CH(CH₃)-인돌릴, -CH(CH₃)-이소인돌릴, -CH(CH₃)-퓨리닐, -CH(CH₃)-푸라닐, -CH(CH₃)-티에닐, -CH(CH₃)-벤조푸라닐, -CH(CH₃)-벤조티오펜닐, -CH(CH₃)-카르바졸릴, -CH(CH₃)-이미다졸릴, -CH(CH₃)-티아졸릴, -CH(CH₃)-이속사졸릴, -CH(CH₃)-피라졸릴, -CH(CH₃)-이소티아졸릴, -CH(CH₃)-퀴놀릴, -CH(CH₃)-이소퀴놀릴, -CH(CH₃)-피리다질, -CH(CH₃)-피리미딜, -CH(CH₃)-피라질 등을 포함한다.

[0237] 본 발명의 화학식의 화합물의 특정 모이어티에 있어서, 용어 "선택적으로 치환된"은, 예를 들어 선택적으로 치환된 아릴기는 0, 1 또는 그 이상의 치환기를 가진 모이어티를 지칭한다.

[0238] 본원에서 사용되는 용어 "전구약물"은 생물학적 시스템에 투여될 때, 자발적 화학 반응(들), 효소 촉매 화학 반응(들), 광분해 및/또는 대사 화학 반응(들)의 결과로서 약물 물질, 즉 활성 성분을 생성하는 임의의 화합물을 지칭한다. 따라서, 전구약물은 치료학적 활성 화합물의 공유 변형된 유사체 또는 잠재적 형태이다.

[0239] 당업자는 본 기재의 화합물의 치환기 및 기타 모이어티가 허용 가능하게 안정한 약제학적 조성물로 제형화될 수 있는 약제학적으로 유용한 화합물을 제공하기 위해 충분히 안정적인 화합물을 제공하도록 선택되어야 한다는

것을 인지할 것이다.

- [0240] 본 기재의 일부 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염은 상이한 다형체 또는 유사다형체 (pseudopolymorph)로서 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는, 결정질 다형성은 결정질 화합물이 상이한 결정 구조로 존재할 수 있는 능력을 의미한다. 다형성은 일반적으로 온도, 압력 또는 양자 모두의 변화에 대해 반응하여 발생할 수 있다. 다형성은 또한 결정화 프로세스에서 변화로부터 야기될 수 있다.
- [0241] 다형체는 X-선 회절 패턴, 용해도 및 용점과 같은 당업계에 알려진 다양한 물리적 특성으로 구별될 수 있다. 결정질 다형성은 결정 패킹(crystal packing)의 차이 (패킹 다형성) 또는 동일 분자의 상이한 형태이성질체 (conformer) 사이의 패킹 차이(입체 다형성)으로부터 야기될 수 있다. 본원에서 사용되는, 결정질 유사다형성은 화합물의 수화물 또는 용매화물이 상이한 결정 구조로 존재할 수 있는 능력을 의미한다. 본 기재의 화합물 일부의 유사다형체는 결정 패킹의 차이 (패킹 유사다형성) 또는 동일 분자의 상이한 형태이성질체 사이의 패킹 차이(입체 유사다형성)로 인해 존재할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 모든 다형체 및 유사다형체 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염은 본 기재의 범위 내에 포함된다라는 점이 이해된다.
- [0242] 본 기재의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염은 무정형 고체로서 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는, 무정형 고체는 고체에서 원자의 위치의 장거리 규칙성(long-range order)이 존재하지 않는 고체이다. 이 정의는 결정 크기가 2 나노미터 이하인 경우에도 적용된다. 용매를 비롯한 첨가제가 사용되어 본 기재의 화합물을 무정형 형태로 제조할 수 있다.
- [0243] 본원에 기재된 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 포함하거나, 그렇지 않은 경우 다중 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본 기재의 범위는 입체이성질체의 혼합물뿐만 아니라 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체/부분입체이성질체 풍부 혼합물을 포함한다. 또한, 본 기재의 범위 내는 본원에 기재된 화합물의 개별 이성질체뿐 아니라 이들의 임의의 전체적 또는 부분적 평형화된 혼합물도 포함한다. 본 기재의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염은 또한 하나 이상의 키랄 중심이 반전된 이의 이성질체와의 혼합물로서 상기 화학식으로 나타내어진 화합물의 개별 이성질체를 포함한다.
- [0244] 본 기재의 화합물은 용매화된, 예를 들어 수화된 형태뿐 아니라 용매화되지 않은 형태로도 존재할 수 있다. 전형적으로, 그러나 절대적인 것은 아니게, 본 기재의 화합물의 염은 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염" 내에 포함되는 염은 본 기재의 화합물의 비독성 염을 지칭한다.
- [0245] 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 무기산 부가염, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 설페이트, 포스페이트 및 니트레이트; 유기산 부가염, 예컨대 아세테이트, 갈락타레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 락테이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 아스코르베이트; 산성 아미노산과의 염, 예컨대 아스파르테이트 및 글루타메이트; 알칼리금속 염, 예컨대 나트륨 염 및 칼륨 염; 알칼리토금속염, 예컨대 마그네슘염 및 칼슘염; 암모늄염; 유기 염기성 염, 예컨대 트리메틸아민 염, 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피롤린 염, 디사이클로헥실아민 염 및 N,N'-디벤질 에틸렌디아민 염; 및 염기성 아미노산과의 염, 예컨대 리신 염 및 아르기닌 염을 포함한다. 염은 일부 경우에 수화물 또는 에탄올 용매화물일 수 있다.
- [0246] 본 화합물의 다양한 속 및 아속에 대한 정의 및 치환기가 본원에 기재되고 예시된다. 상기 기재된 정의 및 치환기의 임의의 조합이 작동 불가능한 중 또는 화합물을 야기하지 않아야 한다는 점은 당업자에게 이해되어야 한다. "작동 불가능한 중 또는 화합물"은 관련 과학적 원리를 위반하는 화합물(예컨대, 예를 들어 4개 이상의 공유 결합에 연결된 탄소 원자) 또는 약제학적으로 허용 가능한 투약 형태로 단리 및 제형화하기에는 너무 불안정한 화합물을 의미한다.
- [0247] **약제학적 조성물**
- [0248] 본 기재의 화합물은 종래의 관행에 따라 선택되는 종래의 담체 및 부형체로 제형화될 수 있다. 정제는 부형제, 유동화제(glidant), 충전제, 결합제 등을 함유할 것이다. 수성 제형물은 멸균 형태로 제조되고, 경구 투여 외로 전달하려는 경우 일반적으로 등장성일 것이다. 모든 제형물은 선택적으로 부형제, 예컨대 본원에 그 전문이 참조로 포함되어 있는 문헌[*Handbook of Pharmaceutical Excipients* (1986)]에 기술된 것을 함유할 것이다. 부형제는 아스코르브산 및 기타 항산화제, 킬레이팅제, 예컨대 EDTA, 탄수화물, 예컨대 텍스트린, 히드로알킬셀룰로오스, 히드록시알킬메틸셀룰로오스, 스테아르산 등을 포함한다. 제형물의 pH 범위는 약 3 내지 약 11이지만, 보통은 약 7 내지 10이다.
- [0249] 활성 성분이 단독으로 투여되는 것이 가능하지만, 이것들을 약제학적 제형물로서 제공하는 것이 바람직할 수 있

다. 본 발명의 제형물은 수의학적 용도와 인간 사용을 위해 모두에서 적어도 하나의 활성 성분을 하나 이상의 허용 가능한 담체 및 선택적으로는 기타 치료학적 성분과 함께 포함한다.

- [0250] 담체(들)는 제형물의 다른 성분과 상용성이고 그 수용자에게 생리학적으로 무해하다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다.
- [0251] 제형물은 상기 투여 경로에 적합한 것을 포함한다. 제형물은 편리하게 단위 투약 형태로 제공될 수 있으며, 약학 분야에 익히 알려져 있는 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 기술 및 제형물은 일반적으로 본원에 그 전체가 참조로 포함되어 있는 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, Pa.)]에서 발견된다. 이러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 양자 모두와 균일하고 친밀하게 회합시키고, 그 다음에 필요한 경우 생성물을 성형시킴으로써 제조된다.
- [0252] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형물은 소정 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 사체(cachet) 또는 정제와 같은 개별 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체에 멸균 또는 유중수 액체 에멸전으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약(electuary) 또는 페이스트로 투여될 수도 있다.
- [0253] 정제는 선택적으로는 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 몰딩에 의해 제조된다. 압축된 정제는 적절한 기계에서 선택적으로는 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 계면활성 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을 압축함으로써 제조될 수 있다.
- [0254] 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말 활성 성분의 혼합물을 적절한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로는 코팅되거나 스코어링될 수 있고, 선택적으로는 활성 성분의 서방 또는 제어형 방출을 제공하도록 제형화된다.
- [0255] 본 기재에 따른 약제학적 제형물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제 및 선택적으로는 기타 치료제와 함께 하나 이상의 화합물을 포함한다. 활성 성분을 함유하는 약제학적 제형물은 의도되는 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 경구용으로 사용되는 경우, 예를 들어, 정제, 구내정(troche), 로젠지(lozenge), 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멸전, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르가 제조될 수 있다. 경구용으로 의도되는 조성물은 약제학적 조성물의 제조에 대한 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 구미에 맞는 제제를 제공하도록 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 포함하는 하나 이상의 물질을 함유할 수 있다.
- [0256] 정제 제조에 적합한 비독성의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유하는 정제는 허용 가능하다. 이들 부형제는 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 칼슘 또는 나트륨 카르보네이트, 락토오스, 락토오스 일수화물, 크로스카르멜로오스 나트륨, 포비돈, 칼슘 또는 나트륨 포스페이트; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 마이크로캡슐화를 비롯한 알려진 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 봉해 및 흡착을 지연시키고, 이로써 지속적인 작용을 오랜 기간 동안 제공할 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 단독으로 또는 왁스와 함께 활용될 수 있다.
- [0257] 경구용을 위한 제형물은 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 혼합된 경질(hard) 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있거나, 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예컨대 피넛 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.
- [0258] 본 발명의 수성 현탁액은 수성 현탁액 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아 및 분산제 또는 습윤제, 예컨대 자연 발생 포스포타이드(예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올과의 축합 생성물(예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥시드와 지방산 및 핵시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르와의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시-벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 풍미제 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로오스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

- [0259] 오일 현탁액은 식물성 오일, 예컨대 아라키스(arachis) 오일, 참기름 또는 코코넛 오일, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀 중에서 활성 성분을 현탁함으로써 제형화될 수 있다. 경구 현탁액은 증점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대 본원에 기재된 것 및 풍미제는 첨가되어 구미에 맞는 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 향산화제, 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.
- [0260] 물의 첨가에 의해 수성 현탁액의 제조에 적합한 본 발명의 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기 개시된 것에 의해 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 감미제, 풍미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- [0261] 약제학적 조성물이 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 오일 상은 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 또는 아라키스 오일, 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀전화제는 자연-발생 검, 예컨대 검 아카시아 및 검 트라가칸트, 자연 발생 포스파티드, 예컨대 대두 레시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트 및 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드와의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함한다. 에멀전은 또한 감미제 및 풍미제를 함유할 수도 있다. 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예컨대 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로오스와 제형화될 수 있다. 이러한 제형물은 또한 진정제, 보존제, 풍미제 또는 착색제를 함유할 수도 있다.
- [0262] 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균 주사용 제제, 예컨대 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 본원에서 언급되어진 상기 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 알려진 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄-디올 중의 용액일 수 있거나, 동결건조된 분말로서 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에서, 물, 링거액 및 등장성 나트륨 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용될 수 있다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 단조로운 고정된 오일이 사용될 수 있다. 부가적으로, 지방산, 예컨대 올레산이 마찬가지로 주사제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0263] 단일 투약 형태를 제조하기 위한 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 변할 것이다. 예를 들어, 인간에게 경구 투여하기 위한 지속적 방출(time-release) 제형물은 전체 조성물의 약 5 내지 약 95%(중량:중량)로 변할 수 있는 적절하고 편리한 양의 담체 물질과 배합된 대략 1 내지 1000 mg의 활성 물질을 함유할 수 있다. 약제학적 조성물은 투여를 위해 용이하게 측정 가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 주입을 위한 수용액은, 약 30 mL/시간의 속도로 적합한 부피의 주입이 발생할 수 있도록 용액 1 밀리리터 당 약 3 내지 500 µg의 활성 성분을 함유할 수 있다.
- [0264] 직장 투여를 위한 제형물이 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 베이스와 함께 좌제로서 제공될 수 있다.
- [0265] 비경구 투여에 적합한 제형물은 향산화제, 완충제, 정균제 및 의도된 수용자의 혈액과 제형물이 등장성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다.
- [0266] 제형물은 단위-용량 또는 다중-용량 용기에, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알에 제공되고, 단지 멸균 액체 담체를, 예를 들어 주사용수를 사용 직전에 첨가하기만 하는 것을 요구하는 냉동-건조된(동결건조된) 상태로 보관될 수 있다. 즉석의 주사 용액 및 현탁액이 이전에 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투약 제형물은 활성 성분의 본원에서 상기에 언급된 바와 같은 일일의 투약량 또는 일일의 단위 하위 투약량, 또는 이들의 적절한 분율을 함유하는 것이다.
- [0267] 특히 상기에서 언급된 성분에 더하여, 본 발명의 제형물은 해당 제형물 유형에 대해 당업계에서 통상적인 다른 물질을 포함할 수 있고, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것은 풍미제를 포함할 수 있음을 이해해야 한다.
- [0268] 본 기재의 화합물은 또한 활성 성분의 제어 방출을 제공해 덜 빈번한 투약을 허용하거나 활성 성분의 약동학 또는 독성 프로파일을 개선하도록 제형화될 수 있다. 따라서, 지속적이거나 제어된 방출을 위해 제형화된 본 기재의 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물이 또한 제공된다.
- [0269] 활성 성분의 유효 용량은 적어도 치료되는 병태의 성질, 독성, 화합물이 예방적으로 사용되는지 여부(더 적은 용량), 또는 활성 질병 또는 병태에 대해 사용되는지 여부, 전달 방법 및 약제학적 제형에 따라 달라지며, 통상

적인 용량 증량 연구를 이용하여 임상시에 의해 결정될 것이다. 유효 용량은 체중 1 kg 당 일일 약 0.0001 내지 약 10 mg, 전형적으로는 체중 1 kg 당 일일 약 0.001 내지 약 1 mg, 더욱 전형적으로는 체중 1 kg 당 일일 약 0.01 내지 약 1 mg, 보다 더욱 전형적으로는 체중 1 kg 당 일일 약 0.05 내지 약 0.5 mg일 것으로 예상될 수 있다. 예를 들어, 대략 70 kg의 체중의 성인 인간에 대한 일일 후보 용량은 약 0.05 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 0.1 mg 내지 약 25 mg, 또는 약 0.4 mg 내지 약 4 mg 범위일 것이며, 단일 또는 다중 용량 형태를 취할 수 있다.

[0270] **SGK-1 및 관련 병태**

[0271] 본 기재는 SGK-1을 저해함으로써 치료 가능한 다양한 병태의 치료를 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다. 예를 들어, 상기 병태는 긴 QT 증후군(LQTS), 예컨대 유전적 LQTS 또는 후천적 LQTS 일 수 있거나, 또는 SGK-1을 저해함으로써 치료 가능한 다른 심장혈관 질환(예를 들어, 확장 심근병증, 유전적 또는 후천적)일 수 있다. 이론에 구애됨 없이, 생체 내 SGK-1 저해는 보호 효과를 가지며, LQTS와 연관된 증상을 완화할 수 있고; 심부전, 부정맥, 허혈 손상, 허혈 경색증, 심장 섬유증, 혈관 증식, 재협착, 유전적 또는 후천적 확장 심근병증, 비대 심근병증 및 스텐트 실패와 연관된 증상을 감소 및 완화할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0272] 긴 QT 증후군(LQTS)은 유전일 수 있다(예를 들어, KCNQ1 유전자, KCNH2 유전자, 또는 SCN5a 유전자에서 돌연변이에 의해 야기됨). 대안적으로, 긴 QT 증후군은 유전적 돌연변이와 관련이 없고, 외부 자극의 노출 결과로 획득된다. 예를 들어, 후천적 긴 QT 증후군은 에리트로마이신 또는 할로페리돌과 같은 약물의 부작용일 수 있다. 후천적 긴 QT 증후군은 또한 심근 허혈과 같은 기타 심장 병태와 연관된다.

[0273] 본 기재는 또한 SGK-1 매개 메카니즘과 관련된 다른 병태, 예컨대 전립선암, 결장직장암, 유방암(예를 들어, 저항성 유방암), 파킨슨병 및 라포라병의 치료를 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[0274] 세린/트레오닌-단백질 키나아제(SGK-1)(또한, 혈청/글루코코르티코이드-조절 키나아제 1으로도 알려져 있음)는 스트레스에 대한 세포의 반응에서 역할을 하는 단백질 키나아제이다. 생체 내, SGK-1은 특정 칼륨, 나트륨 및 클로라이드 채널을 활성화한다. 예를 들어, 상기 단백질은 삼투 스트레스 동안 마이오-이노시톨 수송체를 조절하는 것으로 알려져 있다. 본원에서 사용되는, 용어 "SGK-1의 저해제"란 SGK-1의 생물학적 활성을 차단하거나, 정지하거나, 간섭하거나 감소시킬 수 있는 임의의 화합물을 지칭한다.

[0275] 일부 실시형태에서, 본 기재의 화합물은 적혈구에서 태아 헤모글로빈(HbF)을 증가시키는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 기재의 화합물은 β-헤모글로빈혈증의 치료에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 기재의 화합물은 낮적혈구병의 치료에 사용될 수 있다.

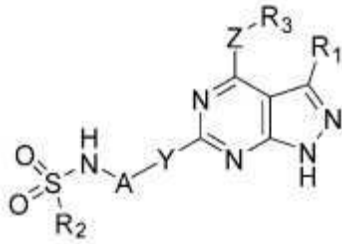
[0276] 일부 실시형태에서, 본 기재의 화합물은 전립선암의 치료에 사용될 수 있다. 기타 실시형태에서, 본 기재의 화합물은 간질의 치료에 사용될 수 있다.

[0277] **SGK-1의 저해제**

[0278] 본 기재의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 단백질 키나아제 활성, 특히 혈청 및 글루코코르티코이드 조절 키나아제 아이소형 1(SGK-1)의 활성을 조절하는 약리학적 활성 화합물이다. 본 기재의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 SGK-1 활성이 부적절한 병태의 치료에 적합할 수 있다. 이러한 병태의 비제한적인 예는 긴 QT 증후군, 심부전, 부정맥, 허혈 손상, 허혈 경색증, 심장 섬유증, 혈관 증식, 재협착, 확장 심근병증 및 스텐트 실패, 전립선암 및 간질을 포함할 수 있다. 이러한 병태의 기타 비제한적인 예는 β-헤모글로빈혈증, 예컨대 낮적혈구병을 포함한다.

[0279] 일 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

[0280] [화학식 1]



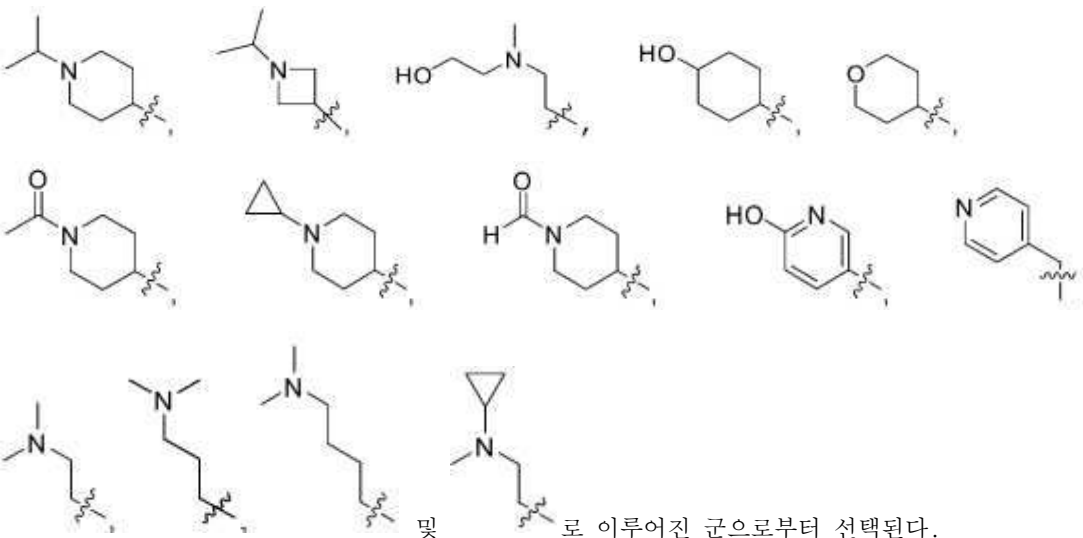
[0281]

[0282] 일부 실시형태에서, Z는 직접 결합, -O-, -S-, -CH(R₉)- 및 -N(R₁₀)-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₉ 및 R₁₀은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, Z는 직접 결합, -O-, -S-, -CH₂- 및 -NH-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, Z는 직접 결합이다. 일부 실시형태에서, Z는 -O- 및 -NH-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

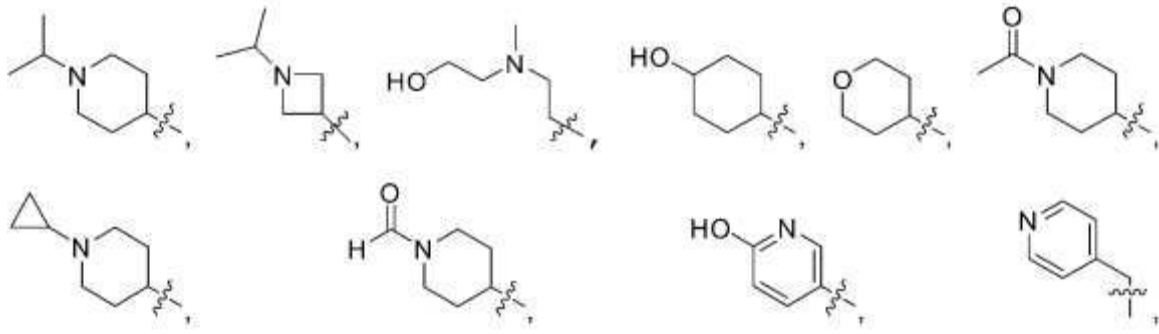
[0283] 일부 실시형태에서, R₃은 H, (C₁-C₈)-알킬, R₃₀ 및 (C₁-C₄)-알킬-R₃₀으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₈)-알킬은 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₃₁에 의해 치환 또는 비치환된다. R₃₀은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 12-원, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 사이클릭 기로, 이는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₃₂에 의해 치환 또는 비치환된다. R₃₁은 할로젠, -OH, -CF₃, -O-(C₁-C₄)-알킬, -N(R₃₃)-R₃₄ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. R₃₂는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, -(C₁-C₄)-알킬-(C₃-C₇)-사이클로알킬, -(C₁-C₄)-알킬-O-R₃₇, -(C₁-C₄)-알킬-N(R₃₈)-R₃₉, -(C₁-C₄)-알킬-CN, -C(O)-(C₁-C₄)-알킬, -CN, -OH, =O, -O-(C₁-C₄)-알킬, -N(R₄₀)-R₄₁, -C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬 및 -C(O)-N(R₄₂)-R₄₃으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0284] 일부 실시형태에서, R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 H, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬은 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환되고, 여기서 R₅₀은 할로젠, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂ 및 R₄₃은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

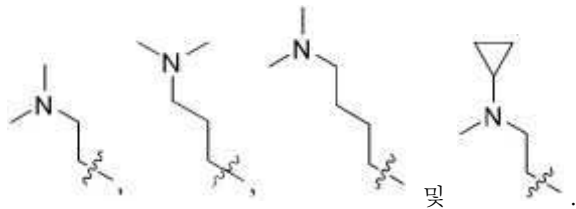
[0285] 일부 실시형태에서, R₃은 H, -CH₂OH, -CH₃,



[0286] 일부 실시형태에서, Z는 직접 결합이고, R₃은 H, -CH₂OH 및 -CH₃으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 기타 실시형태에서, Z는 -O- 및 -NH-로 이루어진 군으로부터 선택되고, R₃은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0287]



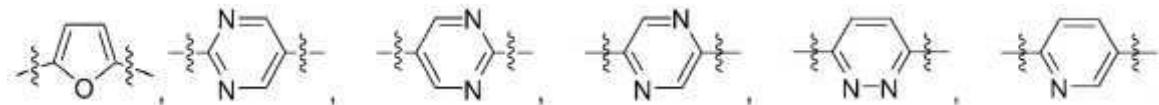
[0288]

[0289] 일부 실시형태에서, R₁은 H, -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)-C(O)-R₁₄, -NR₁₃-S(O)₂-R₁₅, -NR₁₃-C(O)-NH-R₁₆, -(C₁-C₄)-알킬, -(C₁-C₄)-알킬-OR₁₇ 및 -(C₁-C₄)-알킬-N(R₁₈)R₁₉로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈ 및 R₁₉는 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

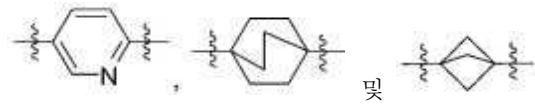
[0290] 일부 실시형태에서, R₁은 -(C₁-C₄)-알킬 및 -(C₁-C₄)-알킬-N(R₁₈)R₁₉로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R₁은 -CH₃, -CH₂N(CH₃)₂ 및 -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0291] 일부 실시형태에서, Y는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅에 의해 치환 또는 비치환된, 카르보사이클릴렌 및 헤테로사이클릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₅는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -O-(C₁-C₄)-알킬 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, Y는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅에 의해 치환 또는 비치환된, 아릴렌 및 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

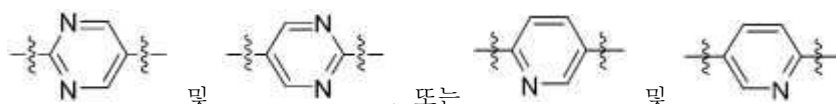
[0292] 일부 실시형태에서, Y는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



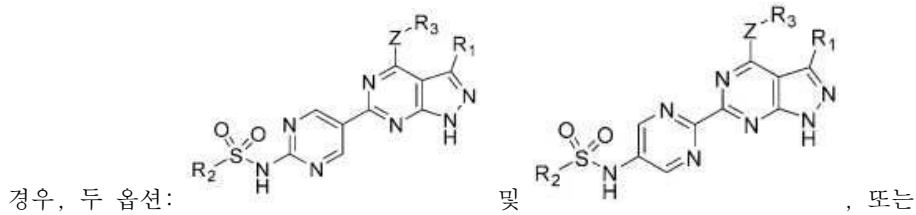
[0293]

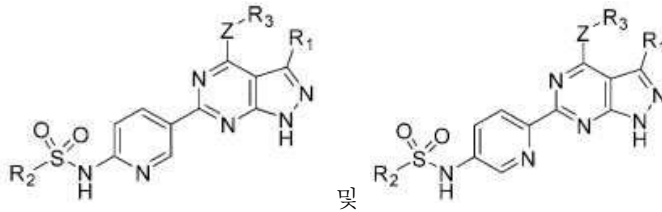


[0294]



[0295]





[0296]

모두가 포함됨을 의미한다는 것이 이해된다.

[0297]

일부 실시형태에서, A는 직접 결합 또는 -CH₂-로 이루어진 군으로부터 선택된다. A가 직접 결합인 경우, -Y-는 설포아미드기의 질소에 직접 연결된다.

[0298]

일부 실시형태에서, R₂는, 고리 탄소 원자 또는 고리 질소 원자를 통해 결합되고, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 모노사이클릭, 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 헤테로사이클릭 기, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₂-C₄)-알케닐, (C₂-C₄)-알키닐, 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고, 여기서 R₂₀은 할로젠, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅ 및 R₂₆은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0299]

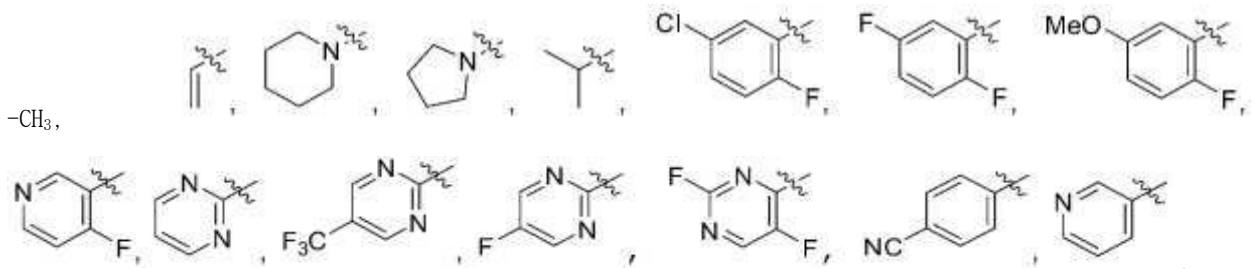
일부 실시형태에서, Y가 1,4-페닐렌이 아닌 경우, 또는 Y가 1,4-페닐렌이고 R₁이 -(C₁-C₄)-알킬-N(R₁₈)R₁₉인 경우: R₂는, 고리 탄소 원자 또는 고리 질소 원자를 통해 연결되고, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 모노사이클릭, 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 헤테로사이클릭 기, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₂-C₄)-알케닐, (C₂-C₄)-알키닐, 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고, 여기서 R₂₀은 할로젠, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅ 및 R₂₆은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0300]

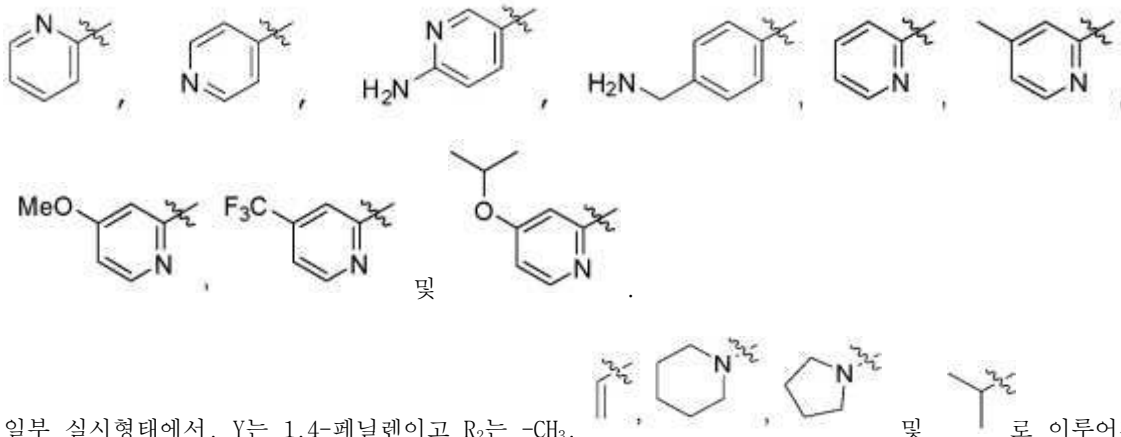
또 다른 실시형태에서, Y가 1,4-페닐렌이고 R₁이 H, -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)-C(O)-R₁₄, -NR₁₃-S(O)₂-R₁₅, -NR₁₃-C(O)-NH-R₁₆, -(C₁-C₄)-알킬 또는 -(C₁-C₄)-알킬-OR₁₇인 경우, R₂는, 고리 탄소 원자 또는 고리 질소 원자를 통해 연결되고, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 모노사이클릭, 포화, 부분 불포화, 헤테로사이클릭 기, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, (C₂-C₄)-알케닐, (C₂-C₄)-알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고, 여기서 R₂₀은 할로젠, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅ 및 R₂₆은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0301]

일부 실시형태에서, R₂는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

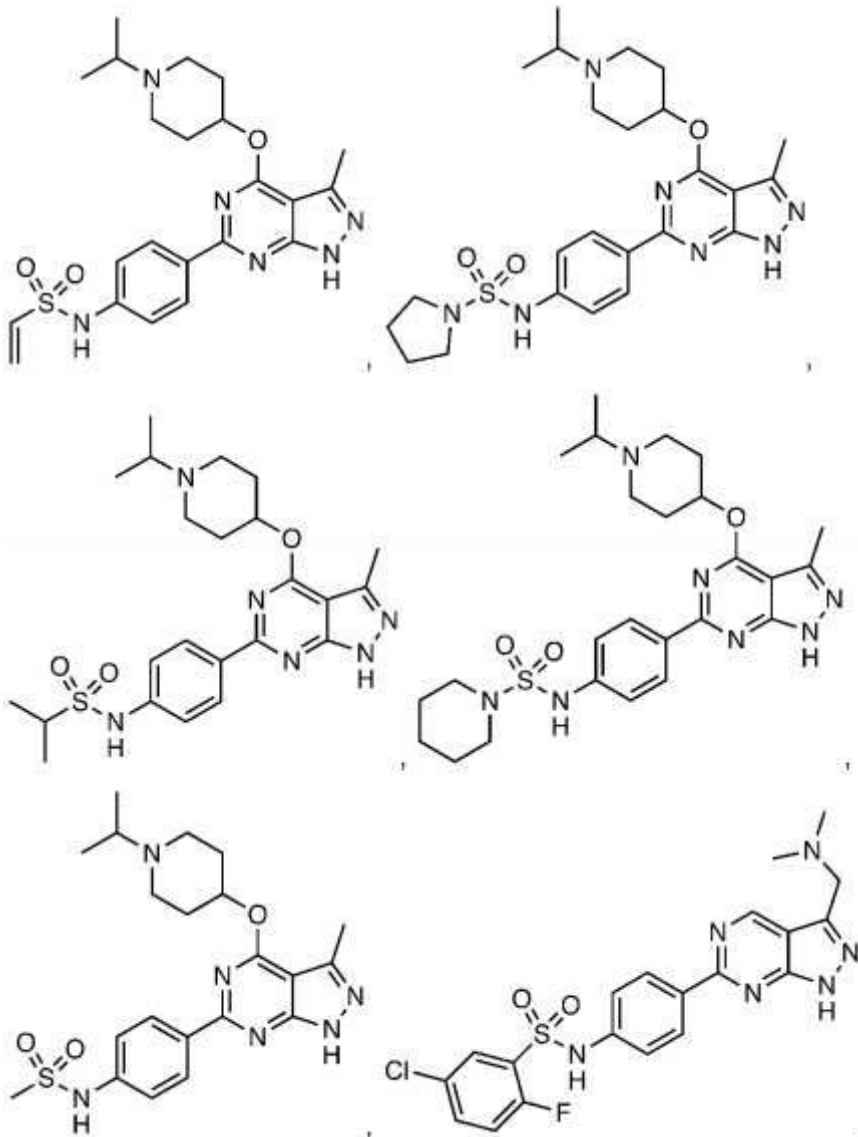


[0302]

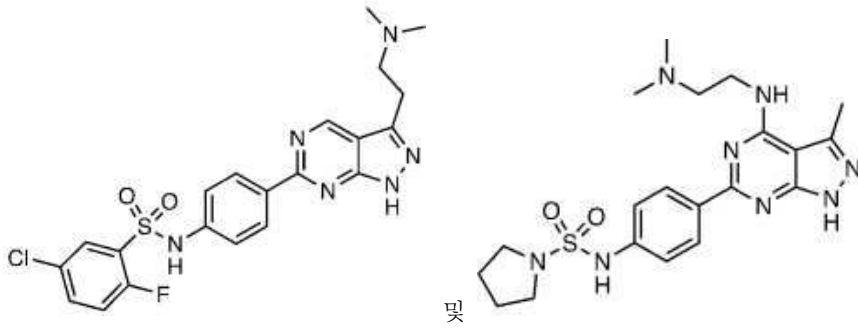


[0303] 일부 실시형태에서, Y는 1,4-페닐렌이고 R₂는 -CH₃, 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0304] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



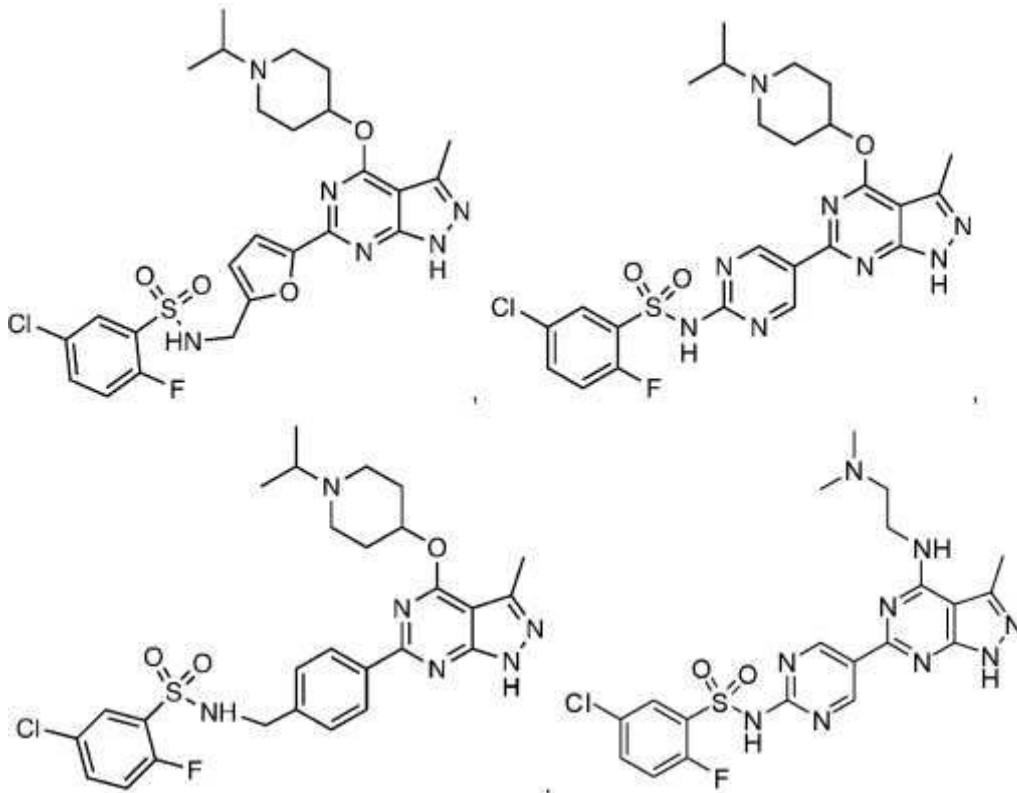
[0305]



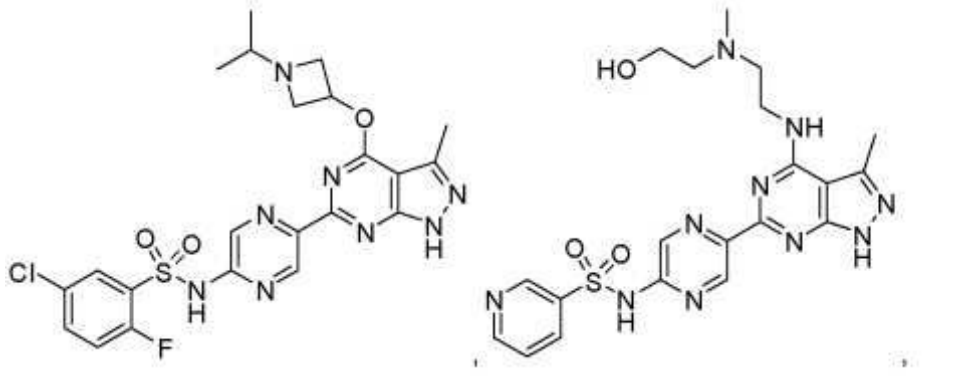
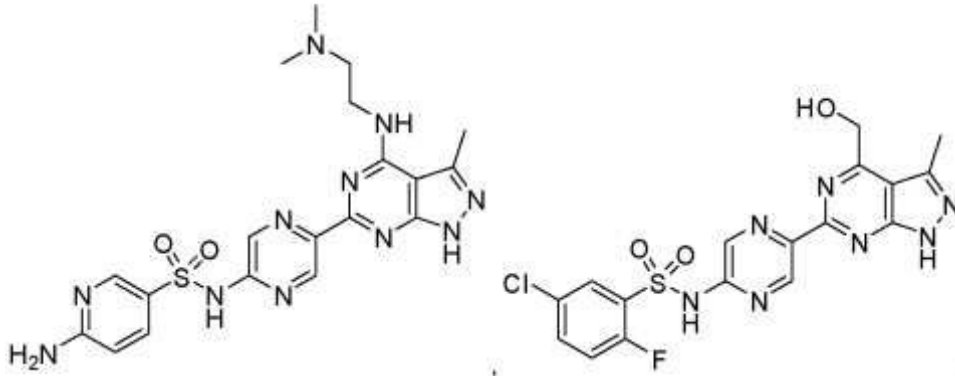
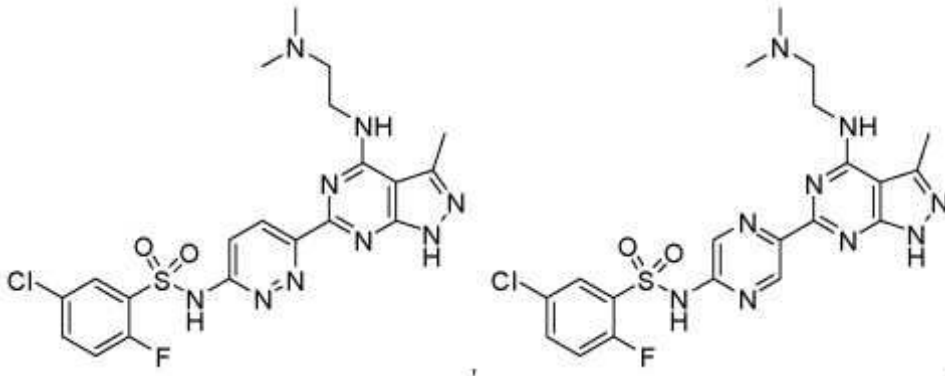
[0306]

[0307]

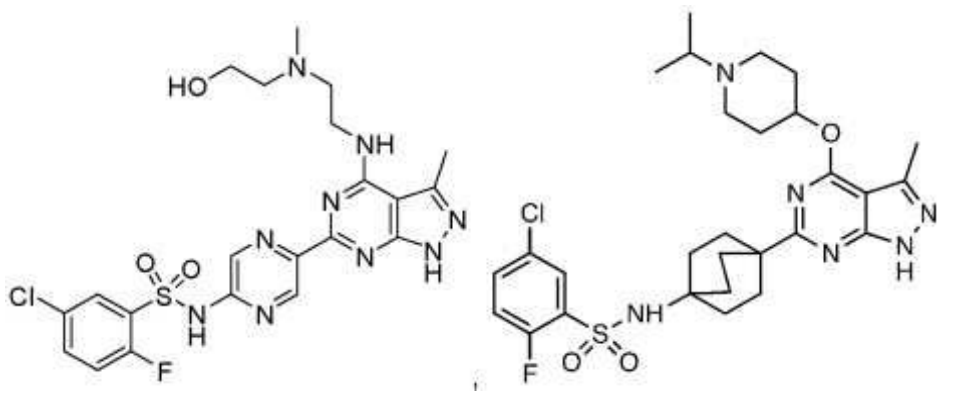
일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0308]

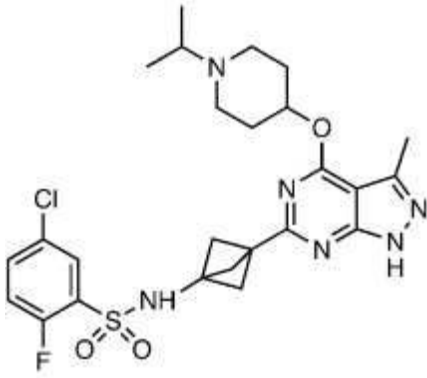


[0309]



[0310]

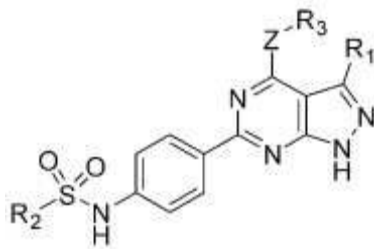
및



[0311]

[0312] 또 다른 양태에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0313] [화학식 II]



[0314]

[0315] 상기 식에서,

[0316] Z는 O, CH₂, S 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0317] R₁은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0318] R₃은 -(CH₂)_p-N(R₃₃)R₃₄로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0319] p는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0320] R₂는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 모노사이클릭, 방향족 또는 헤테로방향족 기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0321] R₂₀은 할로젠, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

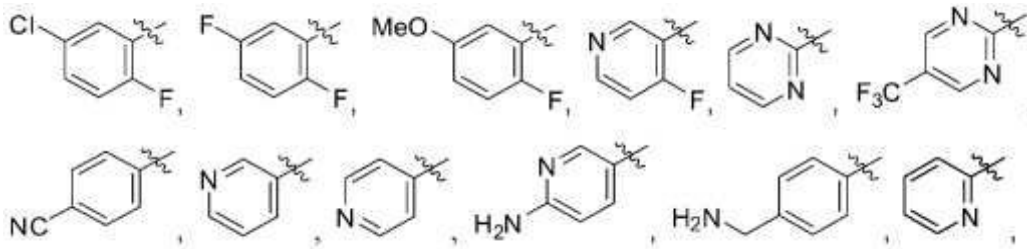
[0322] R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅ 및 R₂₆은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0323] R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 -CH=O, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬은 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

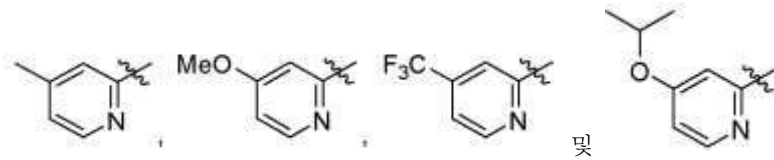
[0324] R₅₀은 할로젠, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0325] 일부 실시형태에서, Z는 NH이다. 다른 실시형태에서, Z는 O이다. 일부 실시형태에서, R₁은 메틸이다. 일부 실시형태에서, p는 2, 3 또는 4이다.

[0326] 일부 실시형태에서, R₂는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



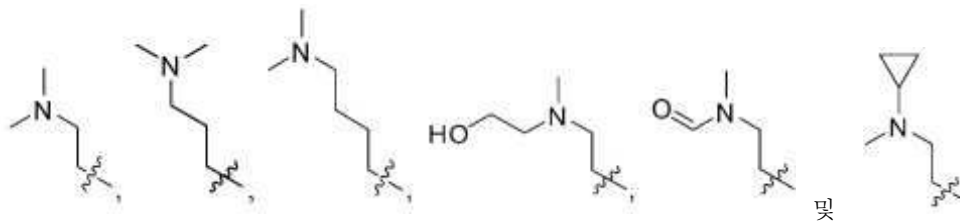
[0327]



[0328]

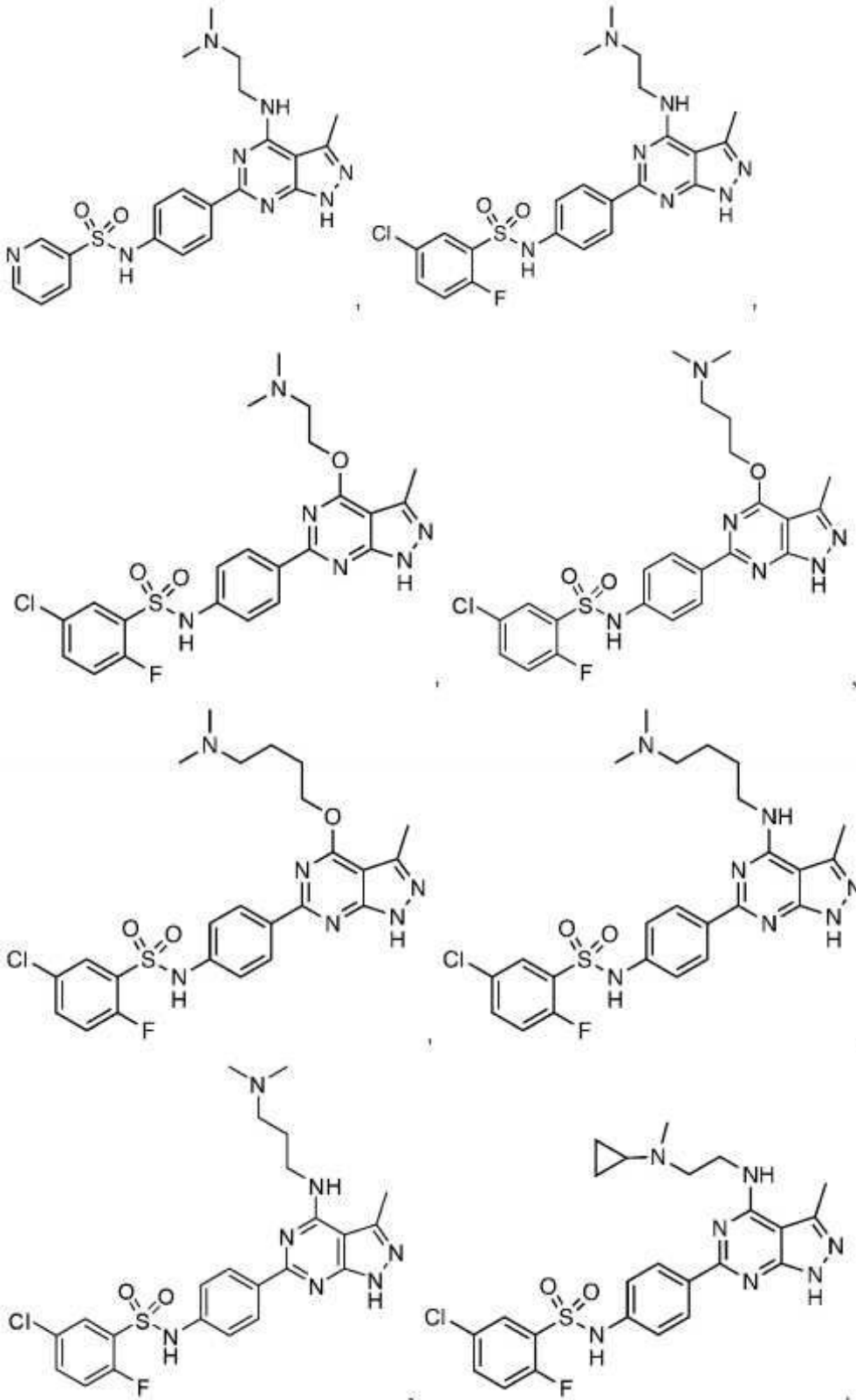
[0329] 일부 실시형태에서, R₃₃은 메틸이다. 일부 실시형태에서, R₃₄는 메틸이다.

[0330] 일부 실시형태에서, R₃은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

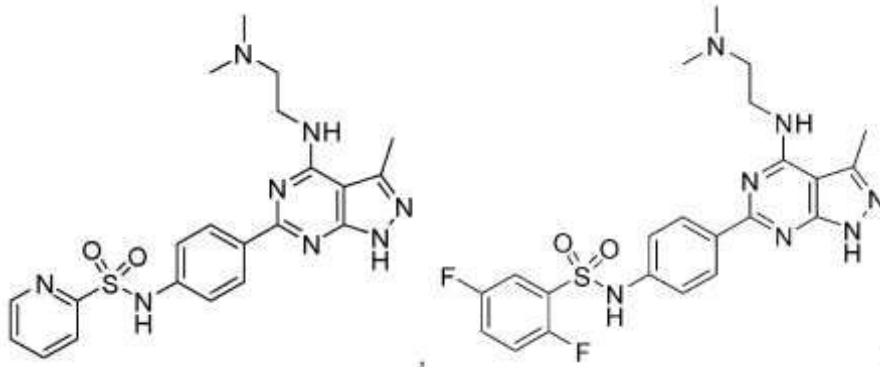


[0331]

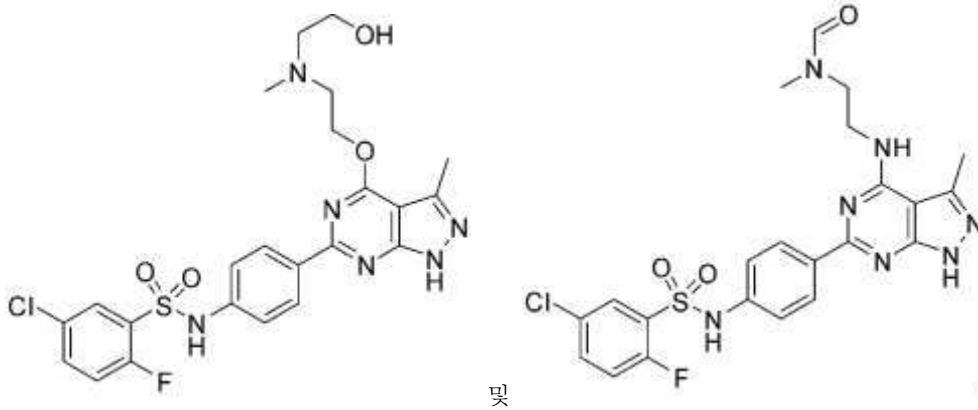
[0332] 일부 실시형태에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0333]



[0334]



[0335]

[0336] 또한 또 다른 양태에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0337] [화학식 II]



[0338]

[0339] 상기 식에서,

[0340] Z는 직접 결합, O, S, CH(R₉) 및 N(R₁₀)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0341] R₁은 H, -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)-C(O)-R₁₄, -NR₁₃-S(O)₂-R₁₅, -NR₁₃-C(O)-NH-R₁₆, -(C₁-C₄)-알킬, -(C₁-C₄)-알킬-OR₁₇ 및 -(C₁-C₄)-알킬-N(R₁₈)R₁₉로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0342] R₃은 H, (C₁-C₈)-알킬, R₃₀ 및 (C₁-C₄)-알킬-R₃₀으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₈)-알킬은 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₃₁에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0343] R₃₀은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 3-원 내지 12-원, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭, 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 사이클릭 기로, 이는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₃₂에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0344] R₃₁은 할로젠, -OH, -CF₃, -O-(C₁-C₄)-알킬, -N(R₃₃)-R₃₄ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0345] R₃₂는 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₃-C₇)-사이클로알킬, -(C₁-C₄)-알킬-(C₃-C₇)-사이클로알킬, -(C₁-C₄)-알킬-O-R₃₇, -(C₁-C₄)-알킬-N(R₃₈)-R₃₉, -(C₁-C₄)-알킬-CN, -C(O)-(C₁-C₄)-알킬, -CN, -OH, =O, -O-(C₁-C₄)-알킬, -N(R₄₀)-R₄₁,

-C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬 및 -C(O)-N(R₄₂)-R₄₃으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0346] R₂는 1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 6-원 모노사이클릭, 헤테로방향족 기이고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0347] R₂₀은 할로젠, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

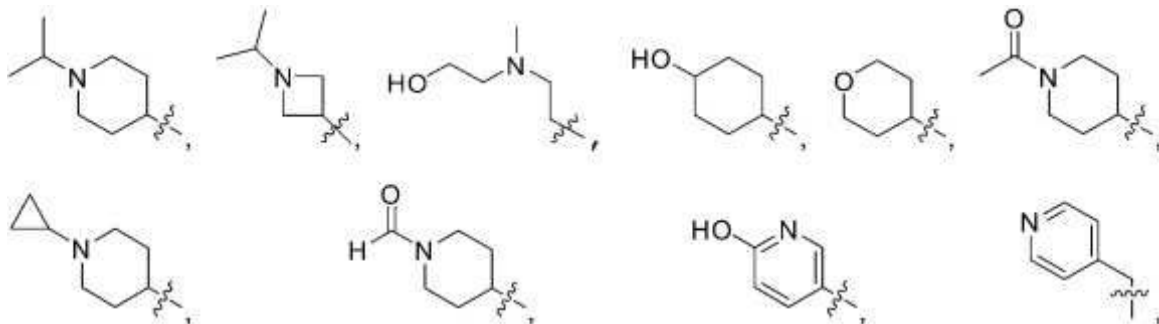
[0348] R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂ 및 R₄₃은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0349] R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 H, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬은 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0350] R₅₀은 할로젠, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0351] 일부 실시형태에서, R₁은 -(C₁-C₄)-알킬 및 -(C₁-C₄)-알킬-N(R₁₈)R₁₉로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, R₁은 -CH₃, -CH₂N(CH₃)₂ 및 -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂로 이루어진 군으로부터 선택된다.

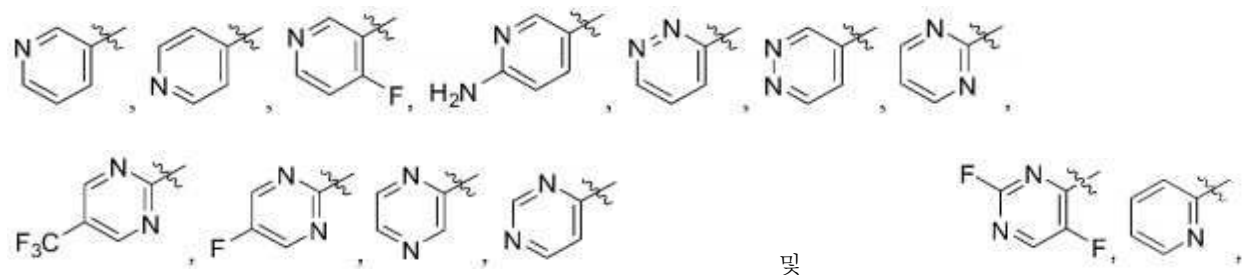
[0352] 일부 실시형태에서, Z는 -O- 및 -NH-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R₃은

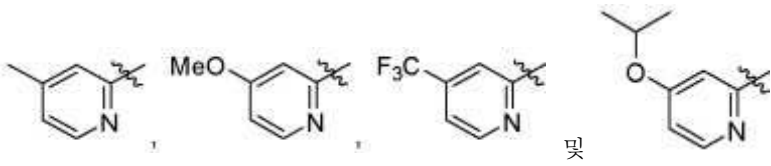


[0354] 일부 실시형태에서, Z는 직접 결합이다. 일부 실시형태에서, R₃은 H, -CH₂OH 및 -CH₃으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0355] 일부 실시형태에서, Z는 직접 결합이다. 일부 실시형태에서, R₃은 H, -CH₂OH 및 -CH₃으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

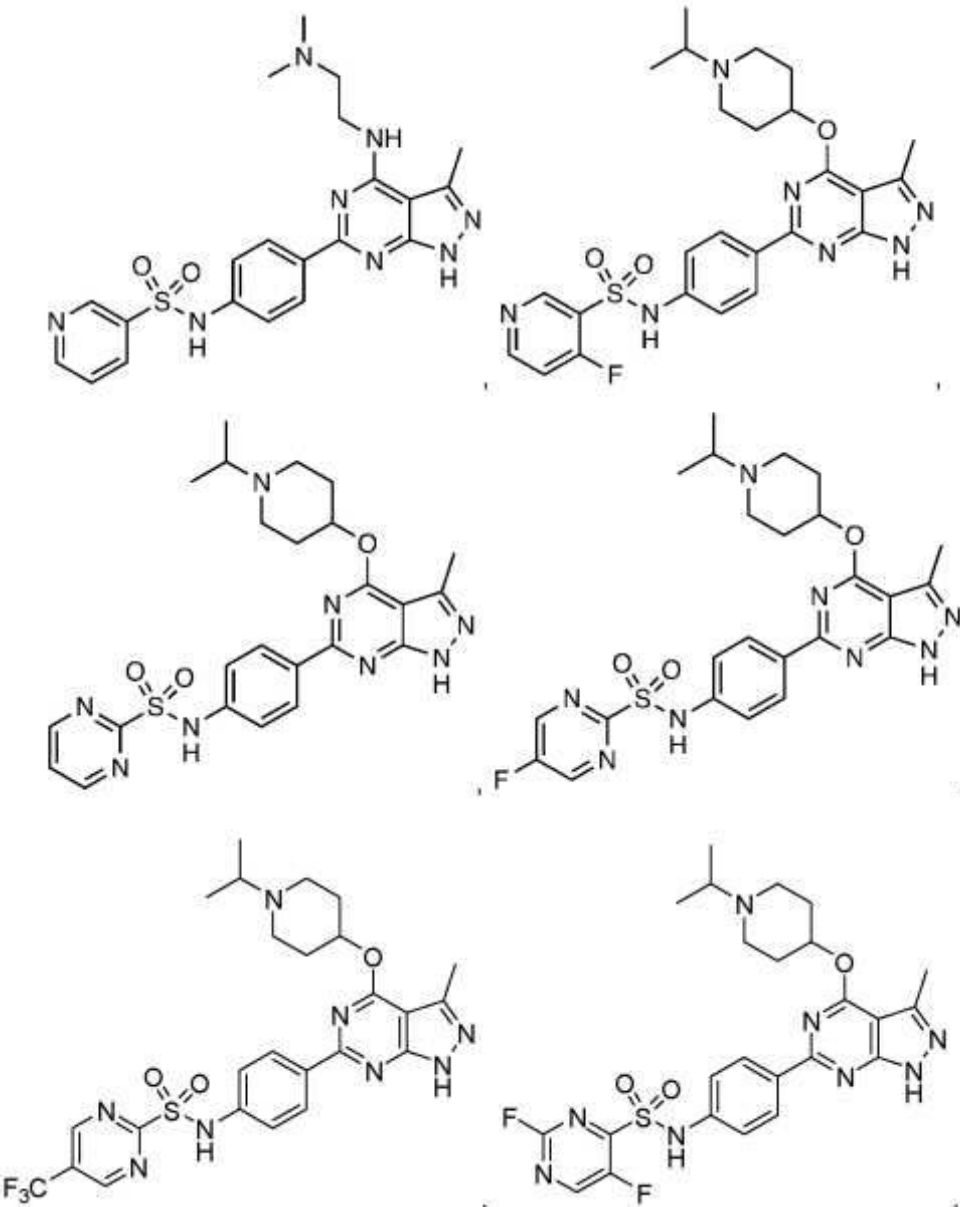
[0356] 일부 실시형태에서, R₂는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



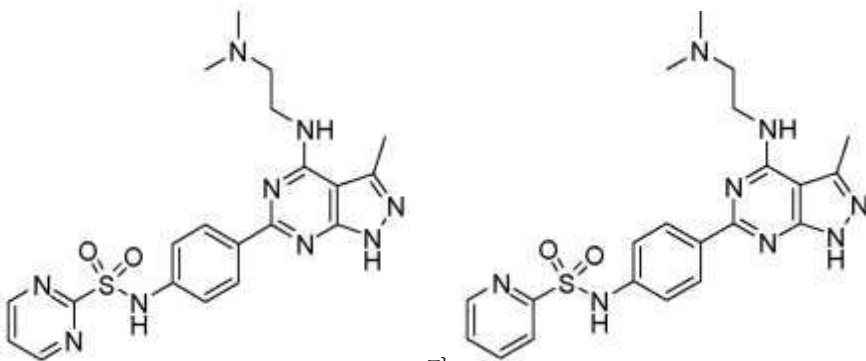


[0359]

일부 실시형태에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0360]

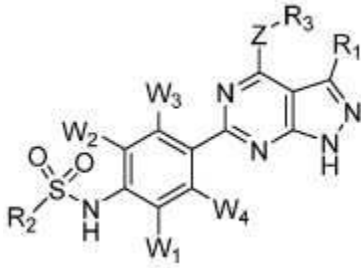


[0361]

및

[0362] 또한 또 다른 양태에서, 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0363] [화학식 III]



[0364]

[0365] 상기 식에서,

[0366] Z는 O, CH₂, S 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0367] R₁은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0368] R₃은 -(CH₂)_p-N(R₃₃)R₃₄로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, 기 -(CH₂)_p-의 0, 1, 또는 2개의 수소 원자는 독립적으로 F로 대체되고;

[0369] p는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0370] R₂는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 동일 또는 상이한 고리 헤테로원자를 포함하는 5-원 또는 6-원 모노사이클릭, 방향족 또는 헤테로방향족 기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₂는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₂₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0371] R₂₀은 할로겐, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬, -OR₂₁, -N(R₂₂)R₂₃, (C₁-C₄)-알킬-OR₂₄, (C₁-C₄)-알킬-N(R₂₅)R₂₆ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0372] R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅ 및 R₂₆은 서로 독립적으로 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

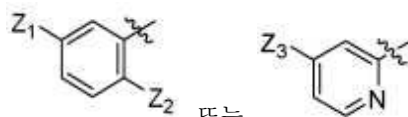
[0373] R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 -CH=O, (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (C₁-C₄)-알킬 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬은 각각 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환되고;

[0374] R₅₀은 할로겐, -OR₂₇, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0375] R₂₇은 H, -C(=O)-(C₁-C₄)-알킬, α-카르복실 기에 의해 결합된 천연 아미노산, 또는 P(=O)(OH)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

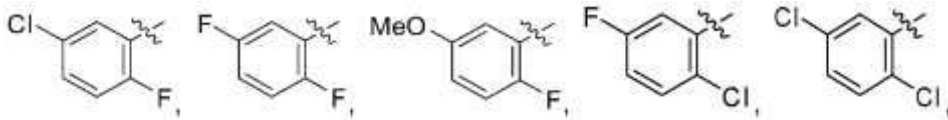
[0376] W₁, W₂, W₃, W₄는 서로 독립적으로 H, 할로겐, -OR₂₁, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0377] 일부 실시형태에서, Z는 NH이다. 다른 실시형태에서, Z는 O이다. 일부 실시형태에서, R₁은 메틸이다. 일부 실시형태에서, p는 2, 3 또는 4이다.



[0378] 일부 실시형태에서, R₂는 또는 이고, 여기서 Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 Cl, F, -OMe 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고, Z₃은 H, 할로겐, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0379] 일부 실시형태에서, R₂는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0381]

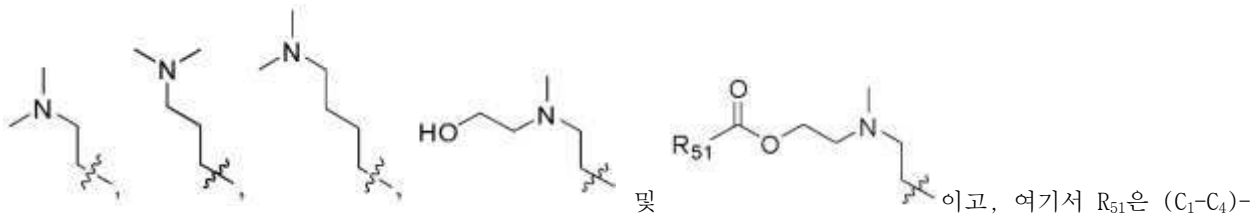
[0382] 일부 실시형태에서, R₂는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0384] 일부 실시형태에서, R₂는 또는 이다. 일부 실시형태에서, R₂는 이다.

[0385] 일부 실시형태에서, R₃₃ = 메틸이다. 일부 실시형태에서, R₃₄ = 메틸이다.

[0386] 일부 실시형태에서, R₃은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



알킬이다.

[0388] 일부 실시형태에서:

[0389] W₁, W₂, W₃ 및 W₄는 각각 H이거나;

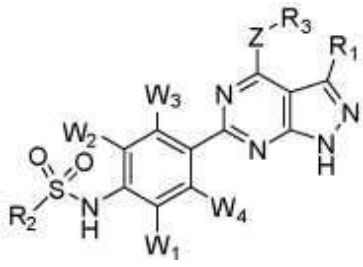
[0390] W₁은 F 또는 Cl이고, W₂, W₃ 및 W₄는 각각 H이거나; 또는

[0391] W₁ 및 W₂는 각각 F이고, W₃ 및 W₄는 각각 H이다.

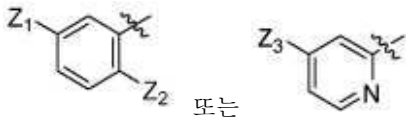
[0392] 일부 실시형태에서, W₁은 F 또는 Cl이고, W₂는 H이고, W₃은 H이고, W₄는 H이다. 일부 실시형태에서, W₁은 F이고, W₂는 H이고, W₃은 H이고, W₄는 H이다. 일부 실시형태에서, W₁은 Cl이고, W₂는 H이고, W₃은 H이고, W₄는 H이다.

[0393] 또한 또 다른 양태에서, 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

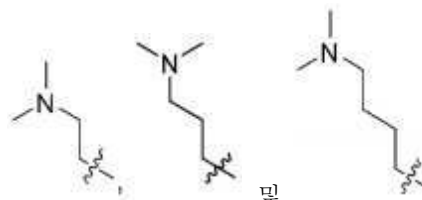
[0394] [화학식 III]



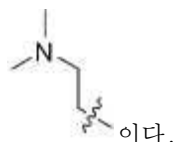
- [0395]
- [0396] 상기 식에서,
- [0397] Z는 O 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0398] R₁은 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0399] R₃은 -(CH₂)_p-N(R₃₃)R₃₄로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0400] p는 2, 3 또는 4이고;



- [0401] R₂는 또는 이고;
- [0402] Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0403] Z₃은 H, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0404] R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 (C₁-C₄)-알킬이고;
- [0405] W₁, W₂, W₃, W₄는 서로 독립적으로 H, 할로젠, -OR₂₁, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0406] R₂₁은 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨.
- [0407] 일부 실시형태에서, R₁은 메틸이다.

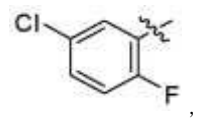


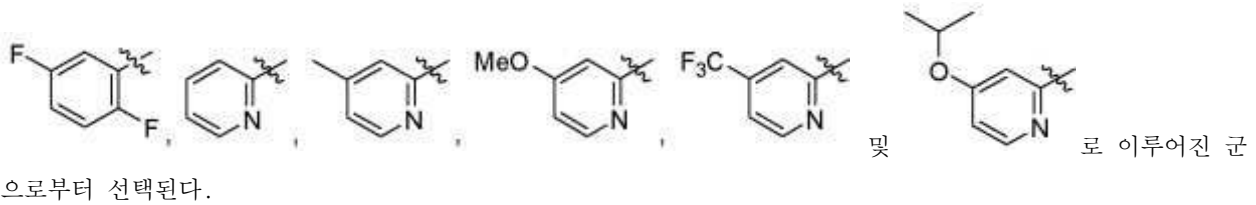
[0408] 일부 실시형태에서, R₃은 , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.



[0409] 일부 실시형태에서, R₃은 이다.

[0410] 일부 실시형태에서, R₂는





[0411] 일부 실시형태에서, R₂는  또는  이다.

[0412] 일부 실시형태에서,

[0413] W₁, W₂, W₃ 및 W₄는 각각 H이거나;

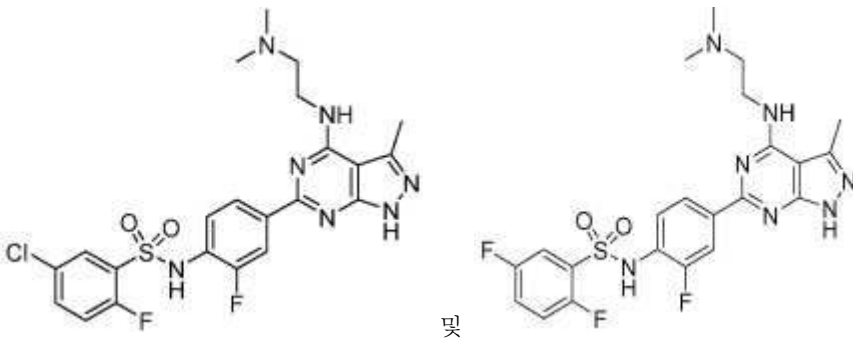
[0414] W₁은 F이고, W₂, W₃ 및 W₄는 각각 H이거나; 또는

[0415] W₁ 및 W₂는 각각 F이고, W₃ 및 W₄는 각각 H이다.

[0416] 일부 실시형태에서, W₁은 F이고, W₂, W₃ 및 W₄는 각각 H이다.

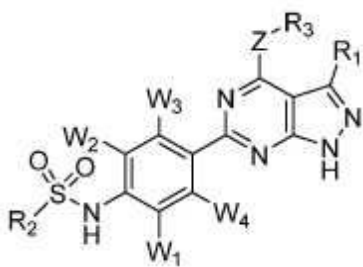
[0417] 일부 실시형태에서, Z는 NH이다.

[0418] 일부 실시형태에서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



[0419] 또한 또 다른 양태에서, 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0421] [화학식 III]



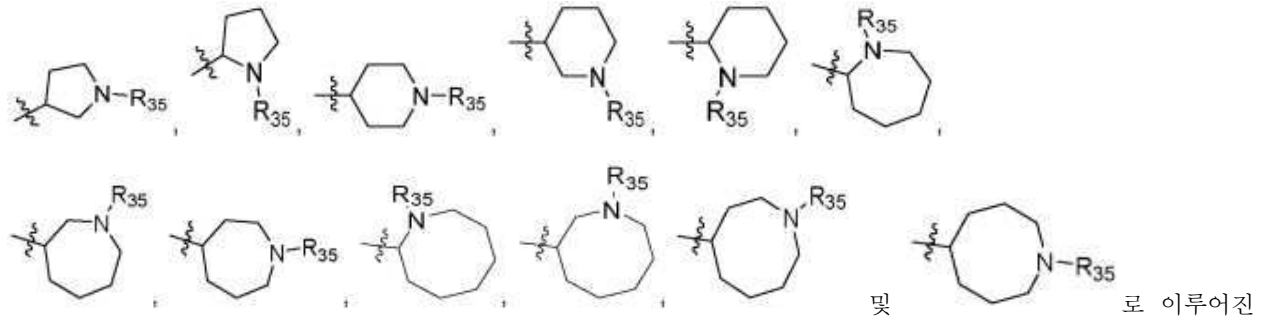
[0422] 상기 식에서,

[0423] Z는 O 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0424] R₁은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0425] R₂은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

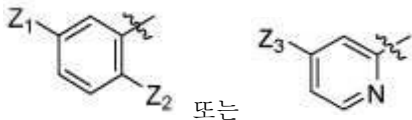
[0426] R₃은



군으로부터 선택된 질소-함유 헤테로사이클이고, 여기서 질소-함유 헤테로사이클의 -CH₂- 기 상의 0, 1 또는 2 개의 수소는 할로젠, -OH, -CN, -CF₃ 또는 (C₁-C₄)-알킬로 대체되고;

[0427] R₃₅는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬 또는 H이고;

[0428] R₅₀은 할로젠, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0429] R₂는 이고;

[0430] Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0431] Z₃은 H, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

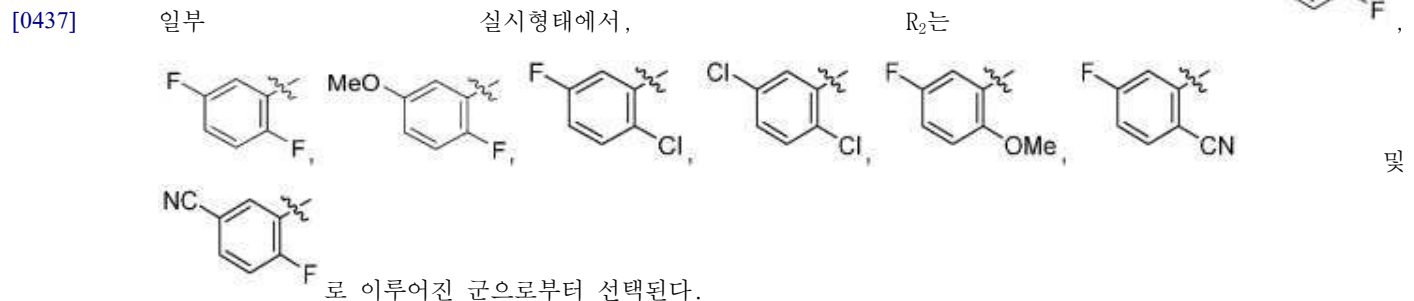
[0432] W₁은 F이고;

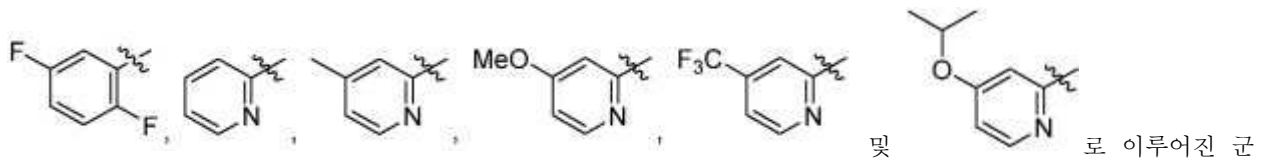
[0433] W₂는 H 또는 F이고;

[0434] W₃은 H이고;

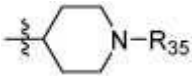
[0435] W₄는 H임.

[0436] 일부 실시형태에서, Z는 O이다.





[0439] 일부 실시형태에서, R₁은 메틸이다.

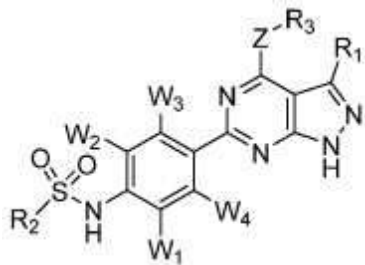
[0440] 일부 실시형태에서, R₃은  이다.

[0441] 일부 실시형태에서, R₃₅는 메틸 또는 이소프로필이다.

[0442] 일부 실시형태에서, W₂는 H이다.

[0443] 또한 또 다른 양태에서, 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0444] [화학식 III]

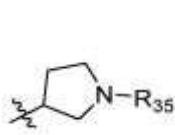
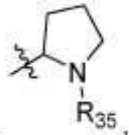
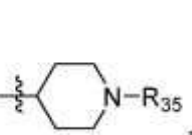
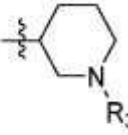
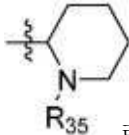


[0445]

[0446] 상기 식에서,

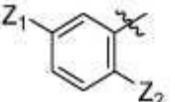
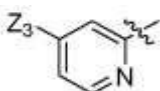
[0447] Z는 O 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0448] R₁은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0449] R₃은 , , ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택된 질소-함유 헤테로사이클이고, 여기서, 질소-함유 헤테로사이클의 임의의 -CH₂- 기 상의 0, 1 또는 2개의 수소는 할로젠, -OH, -CN, -CF₃ 또는 (C₁-C₄)-알킬로 대체되고;

[0450] R₃₅는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬 또는 H이고;

[0451] R₅₀은 할로젠, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0452] R₂는  또는  이고;

[0453] Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0454] Z₃은 H, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0455] W₁은 F, Cl 또는 OMe이고;

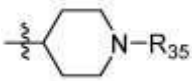
[0456] W₂는 H 또는 F이고;

[0457] W₃은 H이고;

[0458] W₄는 H임.

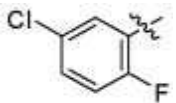
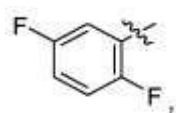
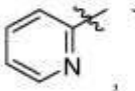
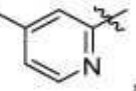
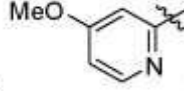
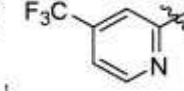
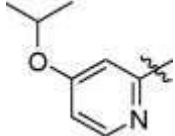
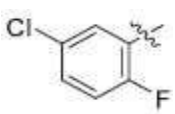
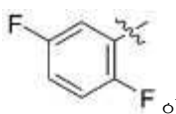
[0459] 일부 실시형태에서, Z는 O이다.

[0460] 일부 실시형태에서, R₁은 메틸이다.

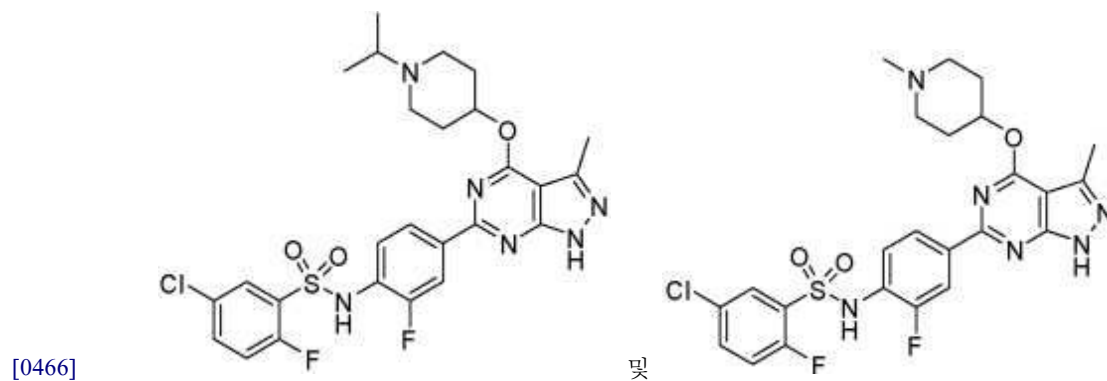
[0461] 일부 실시형태에서, R₃은  이다.

[0462] 일부 실시형태에서, R₃₅는 메틸 또는 이소프로필이다.

[0463] 일부 실시형태에서, W₂는 H이다.

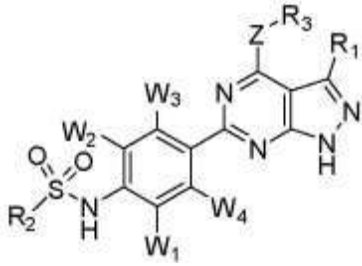
[0464] 일부 실시형태에서, R₂는 , , , , , ,  및  또는  로 이루어진 군 으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R₂는

[0465] 일부 실시형태에서, 하기로 이루어진 군 으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



[0467] 또한 또 다른 양태에서, 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0468] [화학식 III]

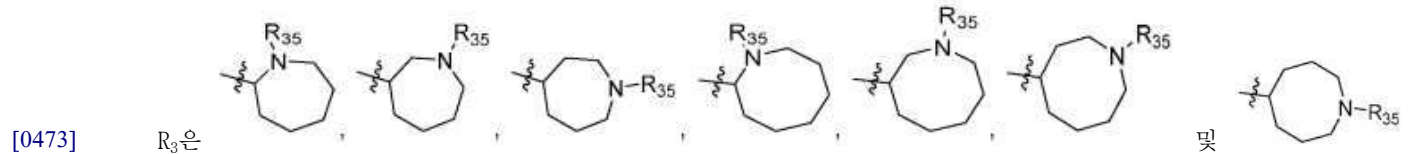


[0469]

[0470] 상기 식에서,

[0471] Z는 O 및 NH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

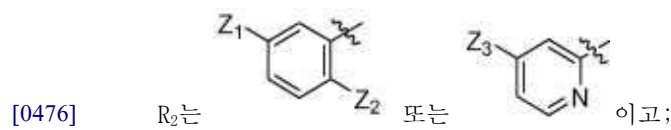
[0472] R₁은 H 및 -(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;



로 이루어진 군으로부터 선택된 질소-함유 헤테로사이클이고, 여기서 질소-함유 헤테로사이클의 임의의 -CH₂- 기상의 0, 1 또는 2개의 수소는 할로젠, -OH, -CN, -CF₃ 또는 (C₁-C₄)-알킬로 대체되고;

[0474] R₃₅는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬 또는 H이고;

[0475] R₅₀은 할로젠, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0477] Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

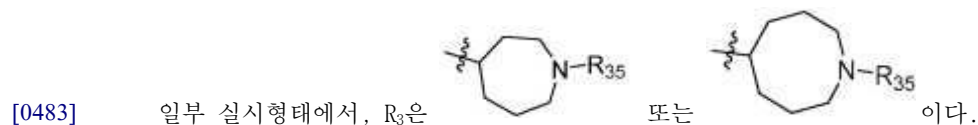
[0478] Z₃은 H, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0479] W₁, W₂, W₃, W₄는 서로 독립적으로 H, 할로젠, -OR₂₁, -CF₃, (C₁-C₄)-알킬 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0480] R₂₁은 H 및 (C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0481] 일부 실시형태에서, Z는 O이다.

[0482] 일부 실시형태에서, R₁은 메틸이다.



[0484] 일부 실시형태에서, R₃₅는 메틸 또는 이소프로필이다.

[0485] 일부 실시형태에서,

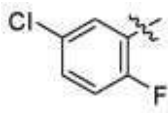
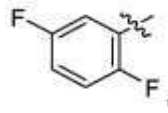
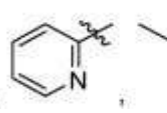
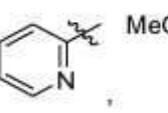
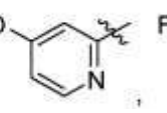
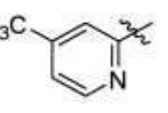
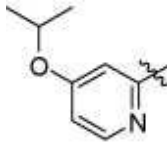
[0486] W₁은 H, F, Cl 또는 OMe이고;

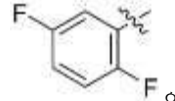
[0487] W₂는 H 또는 F이고;

[0488] W₃은 H이고;

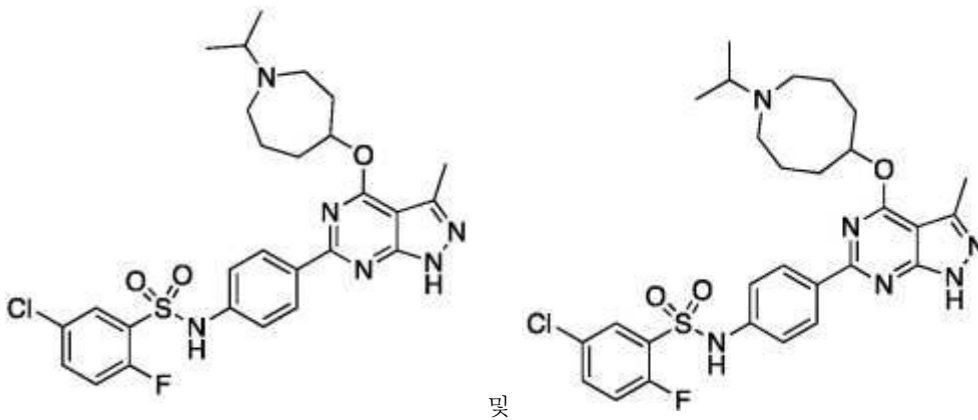
[0489] W₄는 H임.

[0490] 일부 실시형태에서, W₁은 F이고, W₂는 H이고, W₃은 H이고, W₄는 H이다. 일부 실시형태에서, W₁은 Cl이고, W₂는 H이고, W₃은 H이고, W₄는 H이다.

[0491] 일부 실시형태에서, R₂는 , , , , ,  및  로 이루어진 군 으로부터 선택된다.

[0492] 일부 실시형태에서, R₂는  또는  이다.

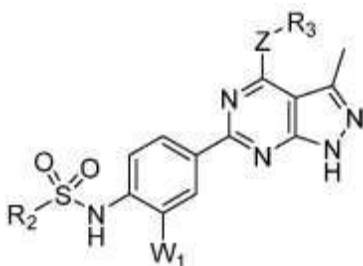
[0493] 일부 실시형태에서, 하기로 이루어진 군 으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



[0494]

[0495] 또한 또 다른 양태에서, 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0496] [화학식 IV]



[0497]

[0498] 상기 식에서,

[0499] Z는 O 및 NH로 이루어진 군 으로부터 선택되고;

[0500] R₃은 $-(CH_2)_p-N(R_{33})R_{34}$, , ,  및  로 이루어진 군 으로부터 선택되고,

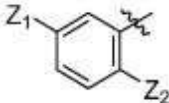
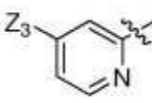
[0501] p는 2, 3 또는 4이고;

[0502] R₃₃ 및 R₃₄는 서로 독립적으로 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬 이고;

[0503] R₃₅는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬, 또는 H이고;

[0504] R₅₀은 할로젠, -OR₂₇, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0505] R₂₇은 H, -C(=O)-(C₁-C₄)-알킬, α-카르복실 기에 의해 결합된 천연 아미노산 및 P(=O)(OH)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0506] R₂는  또는  이고;

[0507] Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0508] Z₃은 H, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

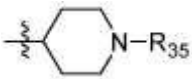
[0509] W₁은 할로젠임.

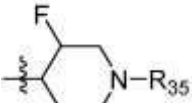
[0510] 일부 실시형태에서, Z는 O이다. 다른 실시형태에서, Z는 NH이다.

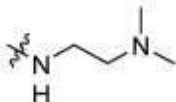
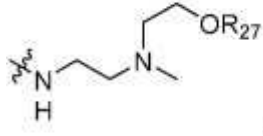
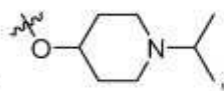
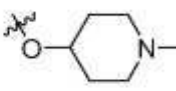
[0511] 일부 실시형태에서, R₂₇은 H 또는 -C(=O)-(C₁-C₄)-알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

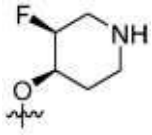
[0512] 일부 실시형태에서, R₃은 $-(CH_2)_p-N(R_{33})R_{34}$ 이다. 일부 실시형태에서, p = 2이다. 일부 실시형태에서, R₃₃은 메틸이다.

[0513] 일부 실시형태에서, R₃₄는 메틸이다. 다른 실시형태에서, R₃₄는 $-(CH_2)_2-OH$ 또는 $-(CH_2)_2-O-C(=O)-(C_1-C_4)$ -알킬이다.

[0514] 일부 실시형태에서, R₃은  이다. 일부 실시형태에서, R₃₅는 메틸 또는 이소프로필이다.

[0515] 일부 실시형태에서, R₃은  이다. 일부 실시형태에서, R₃₅는 H이다.

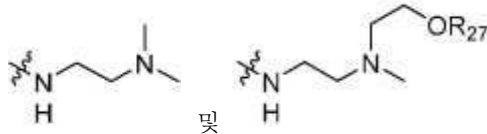
[0516] 일부 실시형태에서, Z-R₃은 , ,  및  이고.



로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0517]

일부 실시형태에서, Z-R₃은

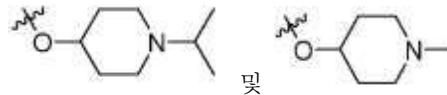


및

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0518]

일부 실시형태에서, Z-R₃은

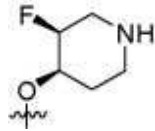


및

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0519]

일부 실시형태에서, Z-R₃은



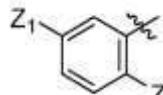
이다.

[0520]

일부 실시형태에서, W₁은 F이다. 다른 실시형태에서, W₁은 Cl이다.

[0521]

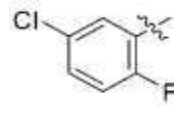
일부 실시형태에서, R₂는



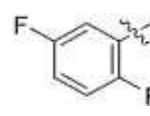
Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 Cl, F, -CH₃, -CN, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0522]

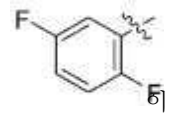
일부 실시형태에서, R₂는



또는



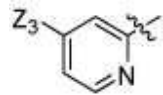
이다. 일부 실시형태에서, R₂는



다.

[0523]

일부 실시형태에서, R₂는

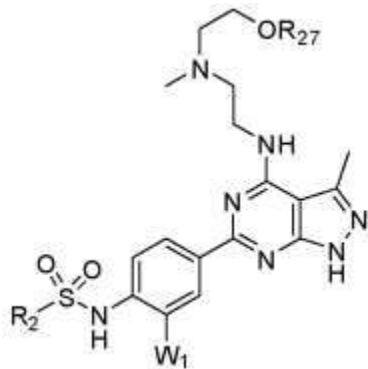


이다.

Z₃은 H, Cl, F, -CH₃, -CN, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군, 또는 H, -CH₃, -CF₃, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군, 또는 -CH₃, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0524]

일부 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 IVa의 화합물이다:

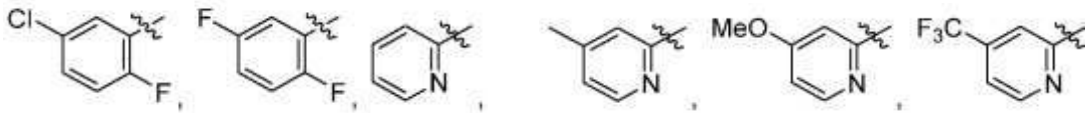


[0525]

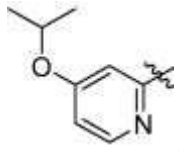
[0526]

상기 식에서,

[0527] R₂는



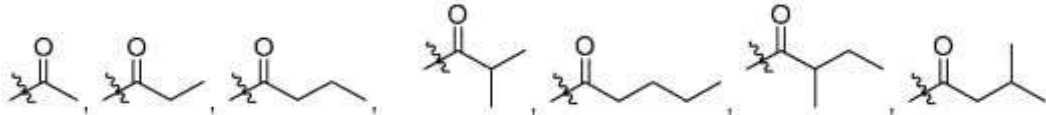
및



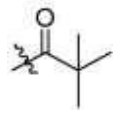
로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0528] W₁은 Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0529] R₂₇은 H,

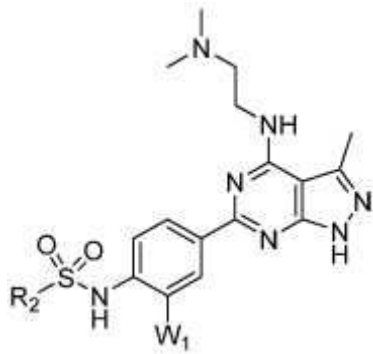


및



로 이루어진 군으로부터 선택됨.

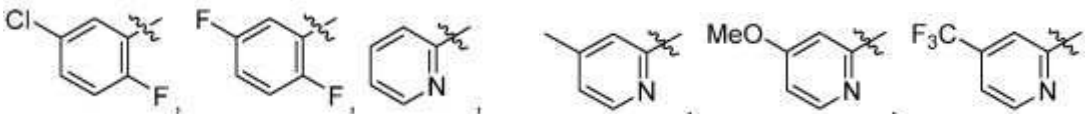
[0530] 일부 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 IVb의 화합물이다:



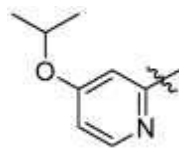
[0531]

[0532] 상기 식에서,

[0533] R₂는



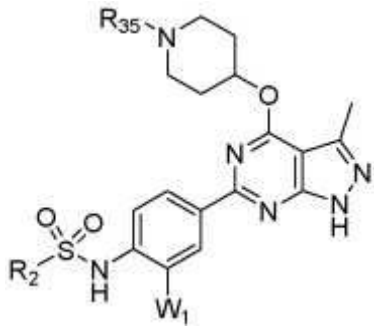
및



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

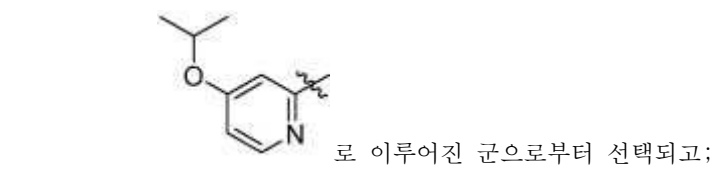
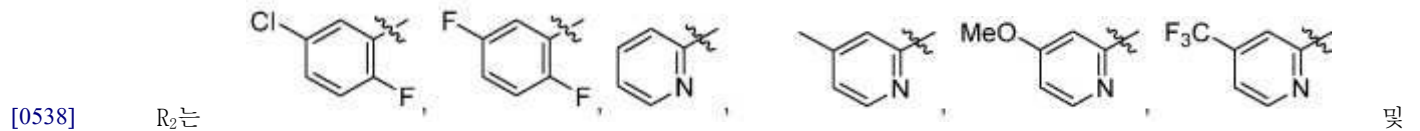
[0534] W₁은 Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0535] 일부 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 IVc의 화합물이다:



[0536]

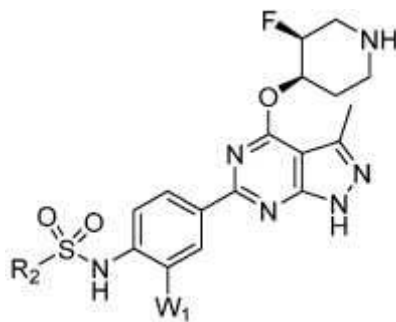
[0537] 상기 식에서,



[0539] W₁은 Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

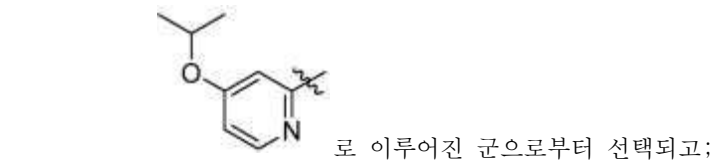
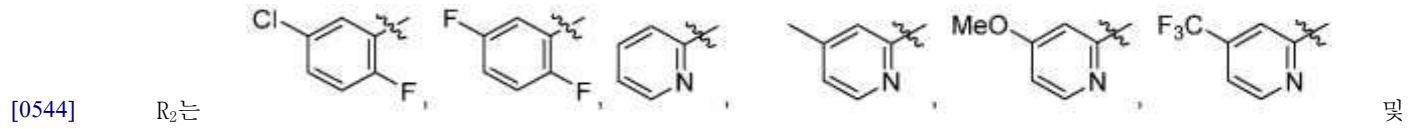
[0540] R₃₅는 메틸 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0541] 일부 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 IVd의 화합물이다:



[0542]

[0543] 상기 식에서,



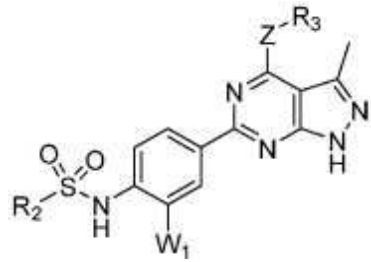
[0545] W₁은 Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0546] 일부 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 표 A에 넘버링된 바와 같은 화합물 28, 38, 78, 79, 84, 85, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 107, 106, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 155, 156, 163,

164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173 및 174로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0547] 또 다른 양태에서, 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

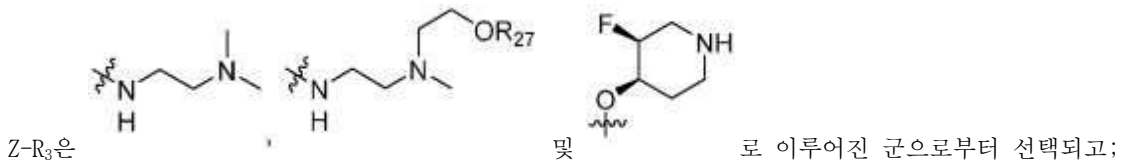
[0548] [화학식 IV]



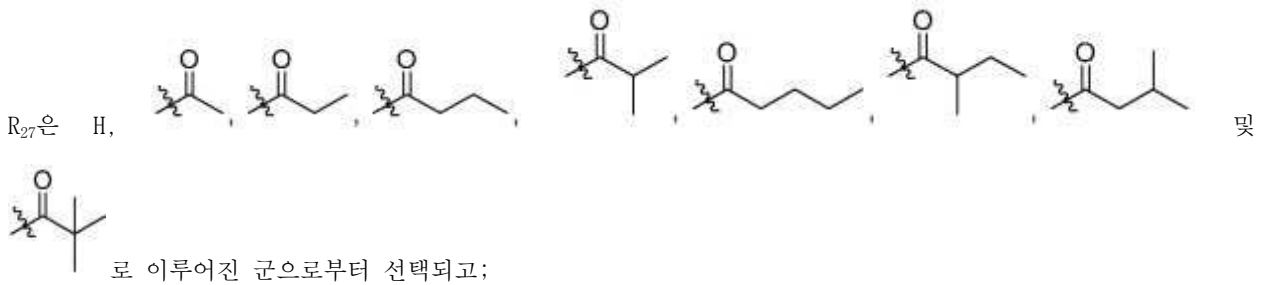
[0549]

[0550] 상기 식에서,

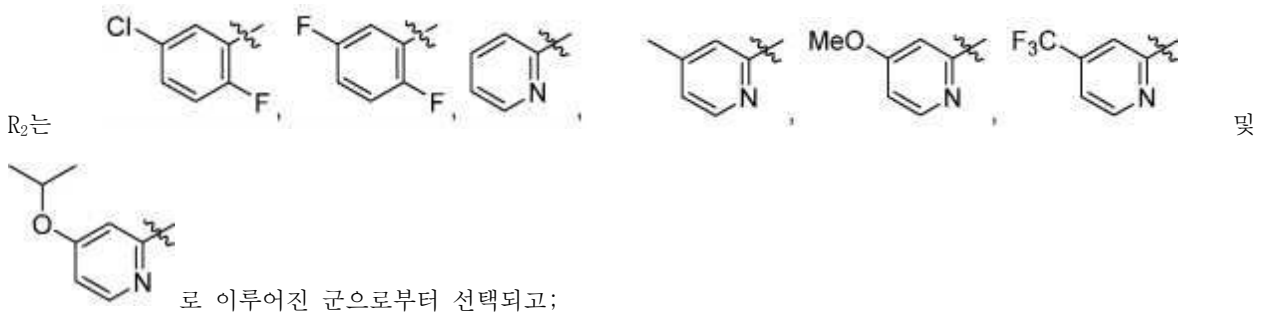
[0551]



[0552]



[0553]



[0554]

W₁은 Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0555]

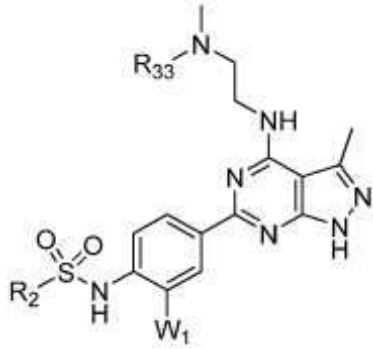
일부 실시형태에서, W₁은 Cl이다. 다른 실시형태에서, W₁은 F이다. 일부 실시형태에서, R₂는 이다.

[0556]

일부 실시형태에서, R₂₇은 H이다. 일부 실시형태에서, Z-R₃은 이다.

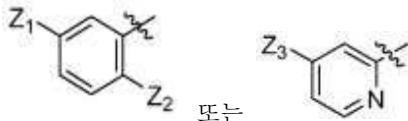
또 다른 양태에서, 화학식 V의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0557] [화학식 V]



[0558]

[0559] 상기 식에서,



[0560] R₂는 또는 이고;

[0561] Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로젠, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

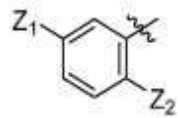
[0562] Z₃은 H, 할로젠, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0563] W₁은 H 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

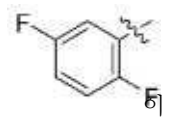
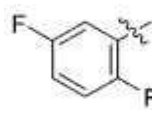
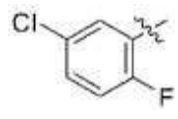
[0564] R₃₃은 -CH₃ 또는 -(CH₂)-(CH₂)-OR₂₇이고;

[0565] R₂₇은 H, -C(=O)-(C₁-C₄)알킬, α-카르복실 기에 의해 결합된 천연 아미노산 및 P(=O)(OH)₂로 이루어진 군으로부터 선택됨.

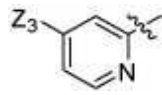
[0566] 일부 실시형태에서, W₁은 F이다. 일부 실시형태에서, W₁은 Cl이다.



[0567] 일부 실시형태에서, R₂는 이다. Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 Cl, F, -CH₃, -CN, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.



[0568] 일부 실시형태에서, R₂는 또는 이다. 일부 실시형태에서, R₂는 다.

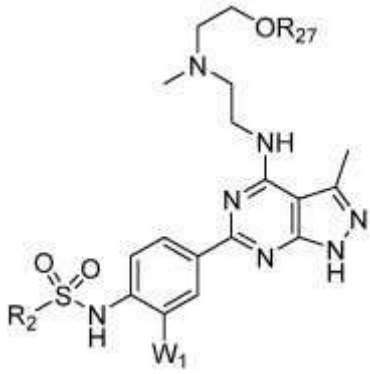


[0569] 일부 실시형태에서, R₂는 이다. Z₃은 H, Cl, F, -CH₃, -CN, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군, 또는 H, -CH₃, -CF₃, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군, 또는 -CH₃, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0570] 일부 실시형태에서, R₃₃은 -CH₃이다. 다른 실시형태에서, R₃₃은 -(CH₂)-(CH₂)-OR₂₇이다. 일부 실시형태에서, R₂₇은 H 및 -C(=O)-(C₁-C₄)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0571] 일부 실시형태에서, 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 Va의

화합물이다:



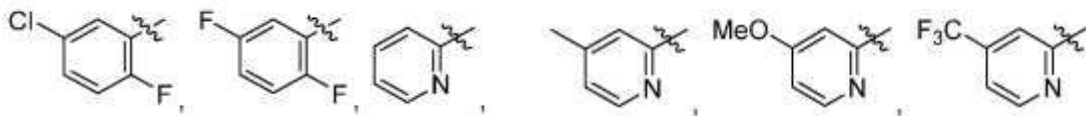
[0572]

[0573]

상기 식에서,

[0574]

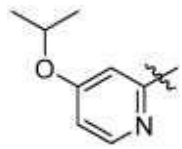
R₂는



및

[0575]

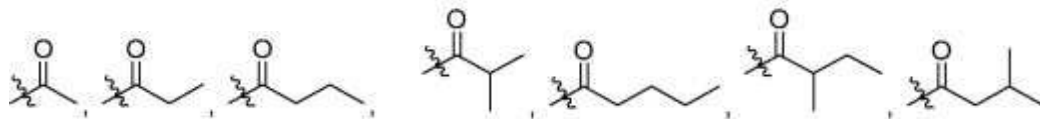
W₁은 H, Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0576]

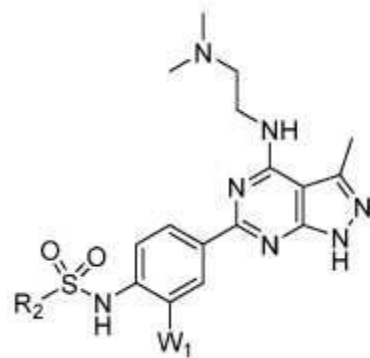
R₂₇은 H,



및

[0577]

일부 실시형태에서, 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 Vb의 화합물이다:



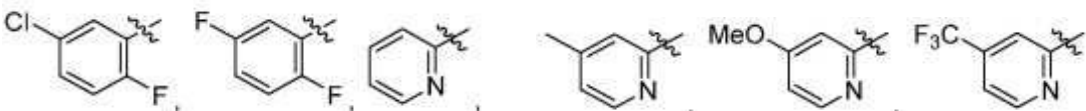
[0578]

[0579]

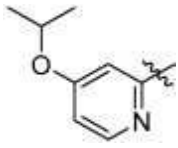
상기 식에서,

[0580]

R₂는



및



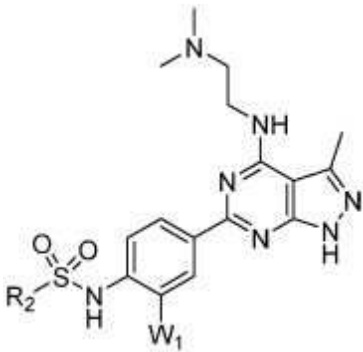
로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0581] W_1 은 H, Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0582] 일부 실시형태에서, 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 표 A에 넘버링된 바와 같은 화합물 9, 20, 22, 24, 27, 30, 38, 45, 72, 73, 78, 84, 85, 99, 100, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 150, 151, 152 및 153으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

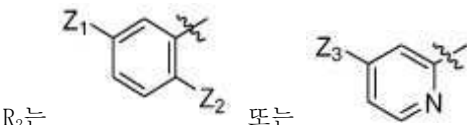
[0583] 일 양태에서, 화학식 Vb의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0584] [화학식 Vb]



[0585]

[0586] 상기 식에서,



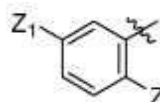
[0587] R_2 는 Z_1 또는 Z_2 이고;

[0588] Z_1 및 Z_2 는 서로 독립적으로 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, -OH, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-CF_3$ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

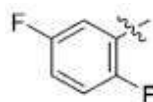
[0589] Z_3 은 H, 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, -OH, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-CF_3$ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0590] W_1 은 H 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

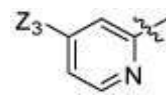
[0591] 일부 실시형태에서, W_1 은 F이다. 다른 실시형태에서, W_1 은 Cl이다.



[0592] 일부 실시형태에서, R_2 는 Z_1 및 Z_2 이다. Z_1 및 Z_2 는 서로 독립적으로 Cl, F, $-CH_3$, -CN, $-OCH(CH_3)_2$ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.



[0593] 일부 실시형태에서, R_2 는 F이다.



[0594] 일부 실시형태에서, R_2 는 Z_3 이다. Z_3 은 H, Cl, F, $-CH_3$, -CN, $-OCH(CH_3)_2$ 및 -OMe로 이루어진 군, 또는 H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH(CH_3)_2$ 및 -OMe로 이루어진 군, 또는 $-CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터

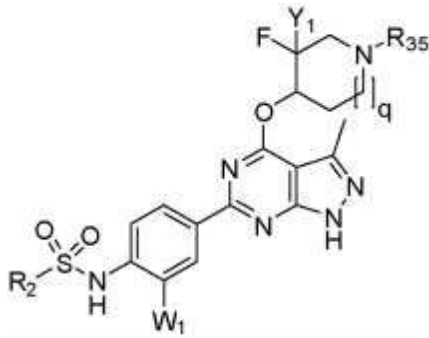
선택될 수 있다.

[0595] 일부 실시형태에서, 화학식 Vb의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 표 A에 넘버링된 바와 같은 화합물 9, 38, 45, 84, 85 및 111로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0596] 일부 실시형태에서, 화학식 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 표 A에 넘버링된 바와 같은 화합물 24, 27, 30, 73, 100, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 113 및 112로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0597] 또 다른 양태에서, 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 존재한다:

[0598] [화학식 VI]



[0599]

상기 식에서,

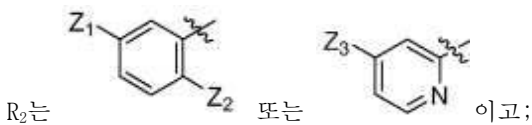
[0600]

Y₁은 H 또는 F이고;

[0601]

q는 0 또는 1이고;

[0602]



[0603]

Z₁ 및 Z₂는 서로 독립적으로 할로겐, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0604]

Z₃은 H, 할로겐, (C₁-C₄)알킬, -OH, -O-(C₁-C₄)알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0605]

W₁은 H 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0606]

R₃₅는 하나 이상의 동일 또는 상이한 치환기 R₅₀에 의해 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄)-알킬, 또는 H이고;

[0607]

R₅₀은 할로겐, -OR₂₇, -O-(C₁-C₄)-알킬, -CF₃ 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0608]

R₂₇은 H, -C(=O)-(C₁-C₄)알킬, α-카르복실 기에 의해 결합된 천연 아미노산 및 P(=O)(OH)₂로 이루어진 군으로부터 선택됨.

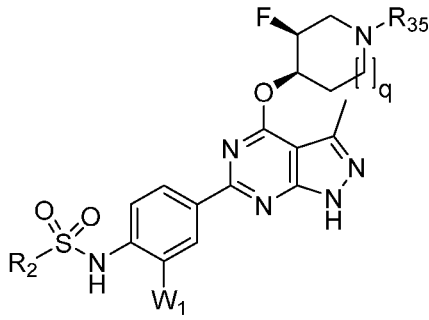
[0609]

일부 실시형태에서, Y₁은 H이다.

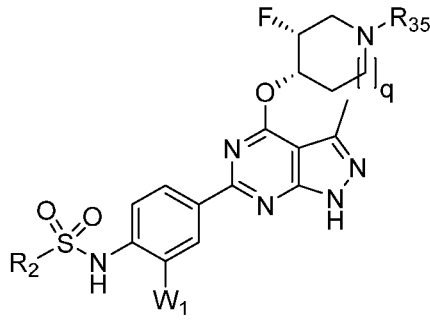
[0610]

[0611] 일부 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은,

[화학식 VIa]

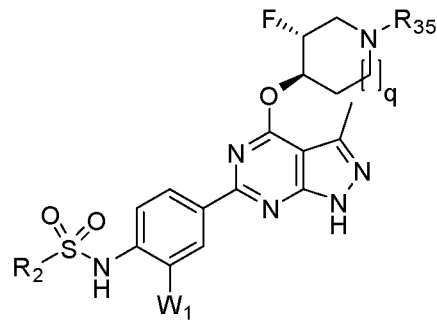


[화학식 VIb]

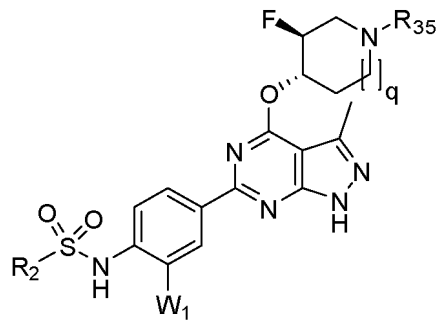


[0612]

[화학식 VIc]



[화학식 VIId]

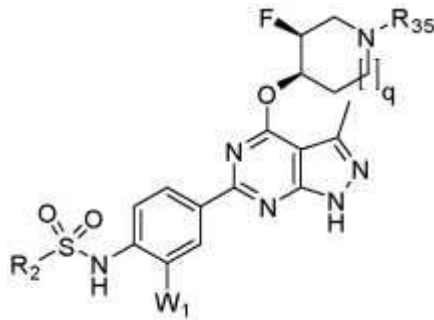


[0613]

및

[0614] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

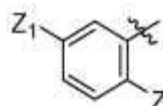
[0615] 일부 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 VIa의 화합물이다:



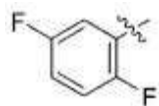
[0616]

[0617] 일부 실시형태에서, q = 1이다.

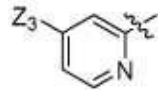
[0618] 일부 실시형태에서, W1은 F이다. 다른 실시형태에서, W1은 Cl이다.



[0619] 일부 실시형태에서, R2는 Z1 및 Z2는 서로 독립적으로 Cl, F, -CH3, -CN, -OCH(CH3)2 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.



[0620] 일부 실시형태에서, R2는 F이다.

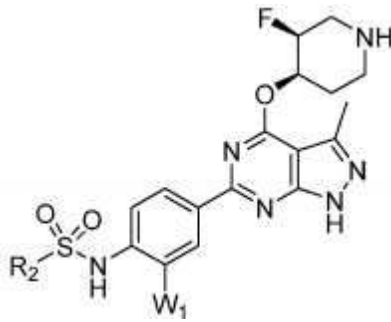


[0621] 일부 실시형태에서, R₂는 이다. Z₃은 H, Cl, F, -CH₃, -CN, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군, 또는 H, -CH₃, -CF₃, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군, 또는 -CH₃, -OCH(CH₃)₂ 및 -OMe로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0622] 일부 실시형태에서, R₂₇은 H 및 -C(=O)-(C₁-C₄)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0623] 일부 실시형태에서, R₃₅는 H 또는 (C₁-C₄)-알킬, 비치환된 (C₁-C₄)-알킬이다. 일부 실시형태에서, R₃₅는 H이다.

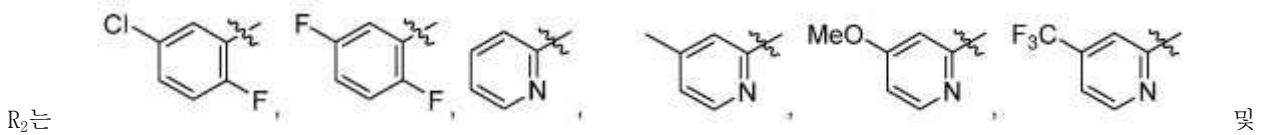
[0624] 일부 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 VIa의 화합물이다:



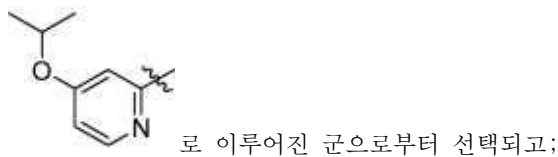
[0625]

[0626] 상기 식에서,

[0627]



[0628]

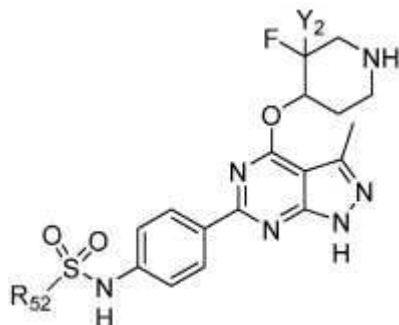


[0629] W₁은 H, Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0629] 일부 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 표 A에 넘버링된 바와 같은 화합물 29, 41, 42, 44, 46, 47, 49, 50, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 92, 155 및 156으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0630] 본원에 기재된 화학식 VI에 관한 모든 실시형태에 있어서, 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 바람직하게 라세미 형태의 화학식 VIa의 화합물이 아니다:

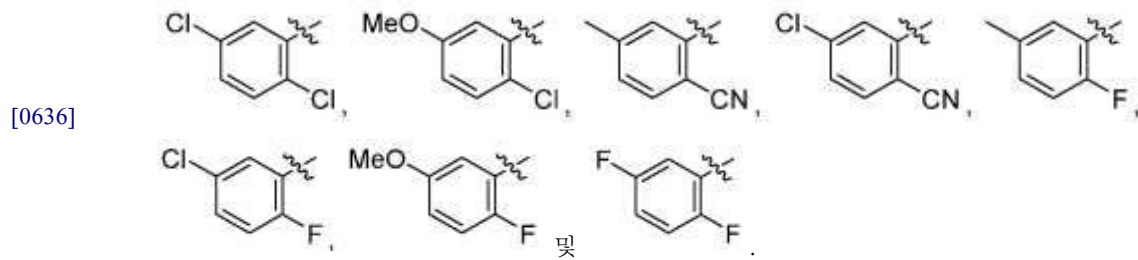
[0631] [화학식 VIa]



[0632]

[0633] 상기 식에서,
 [0634] Y₂는 H 또는 F이고;

[0635] R₅₂는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0637] **실시예**

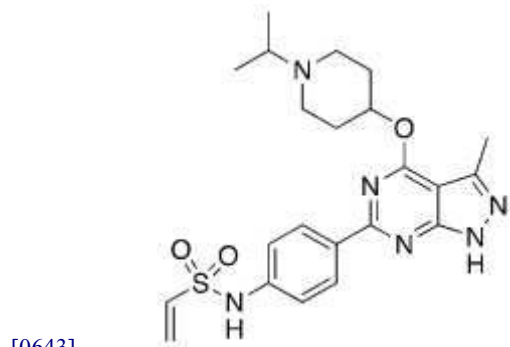
[0638] 일부 약어 및 두문자어가 하기의 실험 절차 및 실시예의 설명에서 사용된다. 이들 약어 및 두문자어 대부분은 당업자가 이해할 것이다.

[0639] **화합물의 제조**

[0640] ACS 등급 용매 및 시약을 추가 정제 없이 이용하였다.

[0641] 제조된 화합물을 일반적으로 분광 데이터 및 크로마토그래피 데이터, 특히 질량 스펙트럼(MS) 및/또는 핵자기공명(NMR) 스펙트럼에 의해 특성 분석하였다. ¹H-NMR 스펙트럼은 600 MHz에서 일반적으로 기록하였다. NMR 특성 분석에서는, 화학적 이동 δ(ppm), 수소 원자(H)의 수, 커플링 상수 J(Hz) 및 피크의 다중항(s: 일중항, d: 이중항, dd: 이중 이중항(double doublet), t: 삼중항, dt: 이중 삼중항(double triplet), m: 다중항, br:브로드(broad))이 제공된다. MS 특성 분석에서는, 사용되는 이온화 방법에 따라 형성된, 분자 이온(M), 또는 이온(M+1)과 같은 관련 이온의 피크의 질량수(m/z), 즉 양성화된 분자 이온(M+H), 또는 이온(M-1)을 제공한다. 일반적으로, 이온화 방법은 전기분무 이온화(ES+ 또는 ES-)였다.

[0642] **화합물 1N-(4-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)에텐설폰아미드**



[0644] (i) 4,6-디클로로-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

[0645] 상업적으로 이용 가능한 4,6-디클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (1.00 g, 5.29 mmol, 1.00 당량)을, 마그네틱 교반 바를 포함하는 반응 용기 내 THF (13.3 ml, 0.4 M) 중에 용해한 후, 3,4-디히드로-2H-피란 (2.42 ml, 26.5 mmol, 5.00 당량) 및 피리디늄 4-톨루엔설포네이트 (66.3 mg, 0.264 mmol, 0.05 당량)를 실온에서 첨가하였다. 무색의 반응 혼합물을 3시간 동안 60°C에서 가열하고(용액은 약간 황색으로 됨), 휘발성 물질이 증발하기 전 냉각되도록 하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 ml) 중에 용해하고, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액(3×20 ml)으로 세정하고, 황산나트륨 상 건조시키고, 여과 및 증발시켜 원하는 생성물 (1.28 g, 94% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0646] (ii) 6-클로로-4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

[0647] 1-이소프로필피페리딘-4-올 (498 mg, 3.30 mmol, 4.74 당량)을 마그네틱 교반 바를 포함하는 반응 용기에서 건

조 THF (5.00 ml) 중 아르곤 분위기 하에서 용해하고, 혼합물을 얼음조 상에서 냉각시켰다. 이어서, 수소화나트륨 (26.5 mg, 미네랄 오일 중 60% 현탁액)을 첨가하고, 혼합물을 얼음조 상에서 대략 30분 동안 교반하였다. 4,6-디클로로-3-메틸-1-(테트라히드로-피란-2-일)을 첨가하고, 1H-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘 (200 mg, 0.70 mmol, 1.00 당량)을 THF (2.00 ml) 중에 용해하였다. 얼음조를 제거하고, TLC(AcOEt/헥산)에 의해 모니터링하여 출발 물질이 완전히 전환될 때까지 혼합물을 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 물(10 ml)로 킨칭하고, 에틸 아세테이트(3× 20 ml)로 추출하고, 합친 유기상을 황산나트륨 상 건조시키고, 여과시킨 다음 증발시켰다. 미정제(crude) 생성물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산의 혼합물을 이용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 증발 후의 원하는 생성물을 (241 mg, 88% 수율) 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 394.5 [M+H]⁺.

[0648] (iii) *N*-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)에텐설포나미드

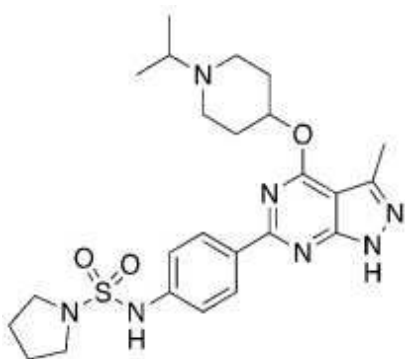
[0649] 에텐설포닐 클로라이드 (217 μL, 2.28 mmol, 1.00 당량) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐아민 (500 mg, 2.28 mmol, 1.00 당량)을, 마그네틱 교반 바를 포함하는 반응 용기에 첨가한 후, 9.58 ml 건조 DCM 및 196 μl 피리딘을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고, 1 M 수산화나트륨 수용액으로 킨칭하였다(황색 용액의 형성). 유기상을 분리하고, 수성 상을 2 M 수성 염산으로 산성화하고(백색 침전물의 형성) 3회 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기상을 염수(brine)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산의 혼합물을 이용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (234 mg, 33% 수율). LCMS (ESI, *m/z*): 309.2 [M+H]⁺.

[0650] (iv) *N*-(4-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)에텐설포나미드

[0651] *N*-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)에탄설포나미드 (60.0 mg, 1.00 당량)를 MK0016 (76.4 mg, 1.00 당량)과 함께 마그네틱 교반 바를 포함하는 반응 용기에 첨가하였다. BDFP (11.3 mg) 및 탄산 세슘 (196 mg, 2.2 당량) 다음 1.94 mL 디옥산 및 324 ul 물을 첨가하고, 혼합물을 교반 하에서 100°C로 가열하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 탄산수소나트륨 포화 수용액(10 ml)으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트(3×10 ml)로 추출하였다. 합친 수성 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 다음 증발시켜 미정제 생성물을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0652] 미정제 생성물을 *i*PrOH (1 ml) 및 Diox (1 ml) 중의 4 M HCl의 혼합물에 용해시키고, 2시간 동안 실온에서 교반한 후 용매를 증발시켰다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 미정제 생성물을, 물/MeCN (0.1% TFA 포함) 구배로 용리하는 C18 역상 컬럼으로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물을 동결건조시켜 순수한 원하는 생성물 (18 mg, 20% 수율)을 회백색 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 457.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.49 (brs, 1H), 10.40 (d, *J*=12.75 Hz, 1 H), 9.41 (br s, 1 H), 8.37 (dd, *J*=18.80, 8.99 Hz, 2 H), 7.29 (dd, *J*=8.57, 4.81 Hz, 2 H), 6.20 (dd, *J*= 17.61, 5.14 Hz, 1H), 6.13 - 6.00 (m, 2H), 5.93-5.57 (m, 1H), 3.65 - 3.11 (m, 7H), 2.59 (s, 3H), 2.38 - 2.17 (m, 2H), 2.00 (t, *J*=13.57, 1 H), 1.32 (d, *J* = 6.88 Hz, 6H).

[0653] **화합물 2** *N*-(4-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)피롤리딘-1-설포나미드

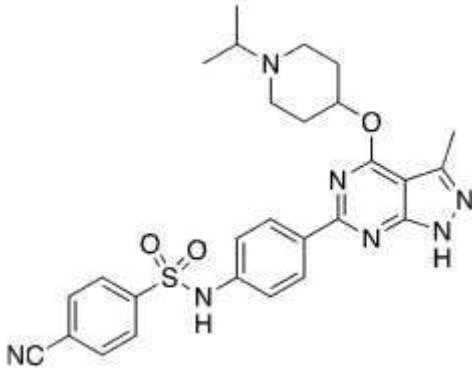


[0654]

[0655] 이 화합물을 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물 (5.6 mg, 8% 수율)을 회백색 TFA 염으

로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 500.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.47 (brs, 1H), 10.21 (d, J=14.67 Hz, 1 H), 9.39 (br s, 1 H), 8.37 (dd, J=18.66, 9.03 Hz, 2 H), 7.33 (br t, J=8.76 Hz, 2 H), 5.87-5.66 (m, 1H), 3.58 - 3.36 (m, 10H), 2.59 (s, 3H), 2.40-2.16 (m, 2H), 2.11-1.93 (m, 1 H), 1.76-1.69 (m, 4H), 1.46 -1.41 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

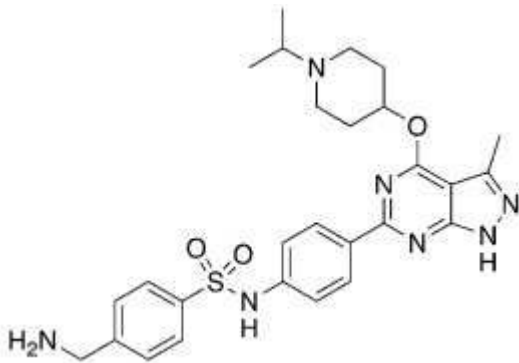
[0656] **화합물 3** 4-시아노-N-(4-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드



[0657]

[0658] 이 화합물을 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물 (103 mg, 75% 수율)을 회백색 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 532.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.51 (br s, 1H), 10.95-10.93 (m, 1H), 9.43 (br d, 1H), 8.41 - 8.30 (m, 2H), 8.08 - 7.96 (m, 4H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 5.83 - 5.62 (m, 1H), 3.58 - 3.18 (m, 9H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.33 - 2.18 (m, 2H), 2.01-1.96(m, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0659] **화합물 4** 4-(아미노메틸)-N-(4-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드

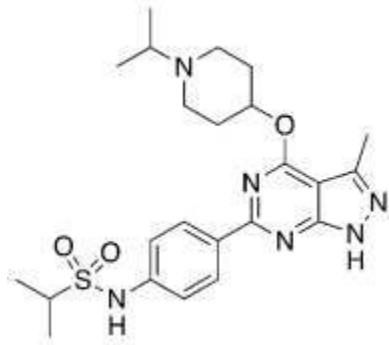


[0660]

[0661] 메탄올 (630 μL, 0.1 M) 중의 화합물 3 (33.5 mg, 0.07 mmol, 1.00 당량)의 용액을, 0°C에서 코발트 (II) 클로라이드 (16.4 mg, 0.13 mmol, 2.00 당량)로 처리하고, 생성된 혼합물을 5분 동안 교반되도록 정치한 후 나트륨 보로하이드라이드 (23.8 mg, 0.63 mmol, 10.0 당량)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온까지 서서히 가온되도록 하였다. 16시간 후, 10 ml의 3 N 염산 용액을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 1 ml의 880 암모니아 용액을 첨가하였다 미정제 생성물을, 물/MeCN (0.1% TFA 포함) 구배로 용리하는 C18 역상 컬럼으로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물을 동결건조시켜 순수한 원하는 생성물 (15.7 mg, 47% 수율)을 회백색 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 536.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDC13): δ 13.45 (br s, 1H), 10.91-10.65 (m, 1H), 9.43-9.17 (br d 1H), 8.29 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 8.19 (br, s, 2H), 7.87 (dd, J=8.21, 3.91 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.60, 2H), 7.25 (dd, J=8.79, 4.10 Hz, 2H), 5.92 - 5.47 (m, 1H), 3.70 - 3.05 (m, 10H), 2.55 (s, 3H), 2.38 - 2.10 (m, 2H), 2.02-1.89(m, 1H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0662] **화합물 5** N-(4-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)프로판-2-

설펜아미드



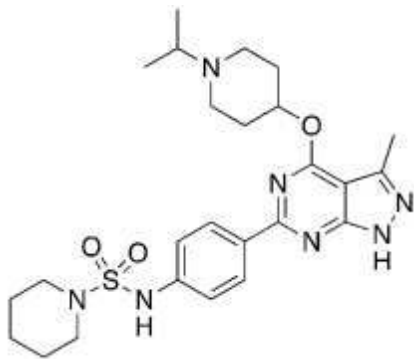
[0663]

[0664]

이 화합물을 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물(82.7 mg, 67% 수율)을 희박색 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 473.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.45 (br s, 1H), 10.14-10.12 (m, 1H), 9.31 (br s, 1H), 8.41 - 8.36 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 5.86 - 5.55 (m, 1H), 3.57 - 3.18 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 1.99 -1.97 (m, 1H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0665]

화합물 6 *N*-(4-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)피페리딘-1-설펜아미드



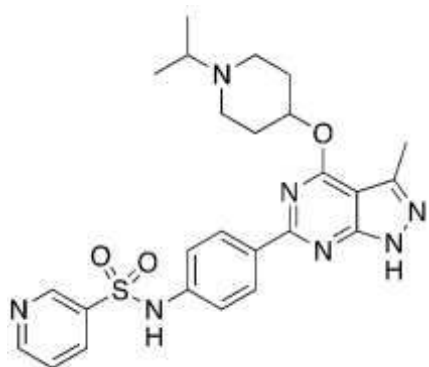
[0666]

[0667]

이 화합물을 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물(11.9 mg, 14% 수율)을 희박색 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 514.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 13.46 (br, s, 1H), 10.32-10.17(m, 1H), 9.24(br, d, 1H), 8.35 (dd, J=12.5, 8.99 Hz, 2H), 7.42 - 7.15 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 3.39 - 2.89 (m, 10H), 2.58 (s, 3H), 2.38 - 2.12 (m, 3H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.41-1.38 (m, 6H), 1.29 (d, J = 6.64 Hz, 6H).

[0668]

화합물 7 *N*-(4-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)피리딘-2-설펜아미드



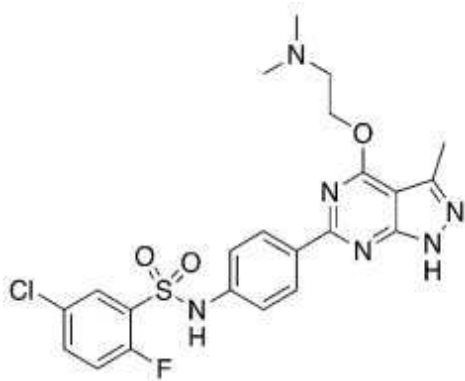
[0669]

[0670]

이 화합물을 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물(113 mg, 79% 수율)을 희박색 TFA 염으

로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 508.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.49 (br s, 1H), 10.91-10.89 (m, 1H), 9.41 (br s, 1H), 8.96 - 8.90 (m, 1H), 8.80 - 8.78 (m, 1H), 8.36 - 8.19 (m, 3H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 5.83 - 5.61 (m, 1H), 3.57 - 3.18 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 1.99 - 1.97 (m, 1H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0671] **화합물 8** 5-클로로-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2-플루오로벤젠설폰아미드



[0672] (i) 5-클로로-2-플루오로-*N*-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]벤젠설폰아미드

[0674] 50 mL 3-목 둥근 바닥 플라스크에, 5-클로로-2-플루오로벤젠설폰아미드 클로라이드 (1.00 g, 4.36 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (10 mL), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아닐린 (0.956 g, 4.36 mmol, 1.00 당량), 피리딘 (0.345 g, 4.36 mmol, 1.00 당량)으로 N₂ 하에서 충전하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 디클로로메탄(50 mL)으로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물(3 × 20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (1/3)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물 5-클로로-2-플루오로-*N*-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]벤젠설폰아미드 (1.03 g, 57% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 412 [M+H]⁺.

[0675] (ii) 2-[[6-클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]옥시]에틸]디메틸아민

[0676] 20-mL 바이알에, 4,6-디클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-*d*]피리미딘 (75.0 mg, 0.261 mmol, 1.00 당량), 디메틸아미노에탄올 (23.8 mg, 0.261 mmol, 1.00 당량), 탄산칼륨 (72.2 mg, 0.522 mmol, 2.00 당량) 및 아세트오닐리트 (3 mL)을 충전하였다. 생성된 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 고체를 여과해내고, 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95/5)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물(65.0 mg, 73% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 340 [M+H]⁺.

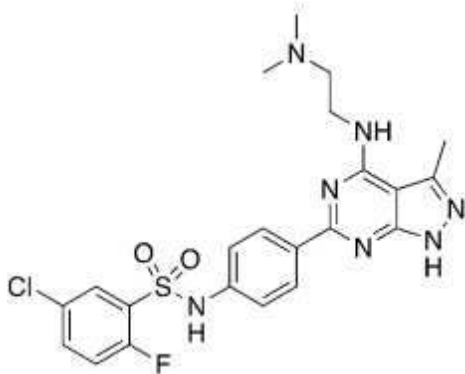
[0677] (iii) 5-클로로-*N*-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2-플루오로벤젠설폰아미드

[0678] 8 mL 바이알에, 5-클로로-2-플루오로-*N*-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]벤젠설폰아미드 (87.3 mg, 0.212 mmol, 1.20 당량), (2-[[6-클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]옥시]에틸]디메틸아민 (60.0 mg, 0.177 mmol, 1.00 당량), 1,4-디옥산 (2 mL), 물 (0.2 mL), 탄산세슘 (115 mg, 0.353 mmol, 2.00 당량), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (14.4 mg, 0.0180 mmol, 0.10 당량)을 N₂ 하에서 충전하였다. 생성된 용액을 100°C에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과해내고, 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기의 조건: 컬럼: Agela C18 컬럼, 120 g, 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 40 mL/분; 구배: 45분 이내 0% B → 45% B; 검출기: 220 nm로, 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고체로서 원하는 생성물인 5-클로로-*N*-(4-[4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]페닐)-2-플루오로벤젠설폰아미드 (50.0 mg, 40% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 589 [M+H]⁺.

[0679] 25-mL 2-목 둥근 바닥 플라스크에, 5-클로로-*N*-(4-[4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]페닐)-2-플루오로벤젠설폰아미드 (54.0 mg, 0.092 mmol, 1.00 당량), 이소프로필 알코올

(2.6 mL), 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 2 M 염산 (기체)을 첨가하였다. 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하고, 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기의 조건: 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 × 50 mm, 5 μm, 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 이내 18% B → 38% B; 검출기: 220 nm로, Prep-HPLC로 정제하여, 원하는 생성물인 5-클로로-N-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-2-플루오로벤젠설폰아미드 (12.7 mg, 27% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 505 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.42 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.35 - 8.21 (m, 2H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 4.75 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (s, 6H).

[0680] **화합물 9** 5-클로로-N-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-2-플루오로벤젠설폰아미드



[0681]

[0682] (i) 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

[0683] 8-mL 바이알에, 4,6-디클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)-2H,3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (74.3 mg, 0.259 mmol, 1.00 당량), (2-아미노에틸)디메틸아민 (22.8 mg, 0.259 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (3.0 mL) 및 트리ethyl아민 (57.7 mg, 0.571 mmol, 2.20 당량)을 충전하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (95/5)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물인 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (55.0 mg, 62% 수율)을 무색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 339 [M+H]⁺.

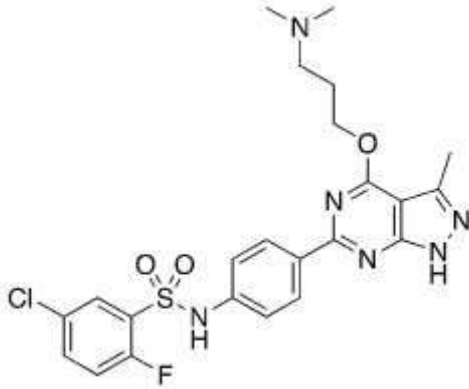
[0684] (ii) 5-클로로-N-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-2-플루오로벤젠설폰아미드

[0685] 8-mL 바이알에, 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]벤젠설폰아미드 (69.2 mg, 0.168 mmol, 1.00 당량), 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (실시예 8에 기재된 절차와 유사하게 해 6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로 3,4-디피리미딘으로부터 제조됨), (57.0 mg, 0.168 mmol, 1.00 당량), 1,4-디옥산 (2.9 mL), 물 (0.3 mL), 탄산세슘 (109 mg, 0.336 mmol, 2.00 당량), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (13.7 mg, 0.0170 mmol, 0.10 당량)을 충전하였다. 생성된 용액을 100°C에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과해내고, 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기의 조건: 컬럼, 컬럼: Agela C18 컬럼, 120 g, 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 40 mL/분; 구배: 45분 이내 0% B → 55% B; 검출기: 220 nm로, 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물인 5-클로로-N-[4-(4-[2-(디메틸아미노)에틸]아미노)-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2-플루오로벤젠설폰아미드 (50.0 mg, 51% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 588 [M+H]⁺.

[0686] 25-mL 2-목 둥근 바닥 플라스크에, 5-클로로-N-[4-(4-[2-(디메틸아미노)에틸]아미노)-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2-플루오로벤젠설폰아미드 (55.0 mg, 0.094 mmol, 1.00 당량), 이소프로판올 (3 mL), 1,4-디옥산 (1 mL) 중 2 M 염산 (기체)을 충전하였다. 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하고, 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기의 조건: 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 × 150 mm, 5 μm. 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 이내 18% B → 38% B; 검출기: 220 nm로, Prep-HPLC로 정제하여, 원하는 생성물인 5-클로로-N-[4-(4-[2-(디메틸아미노)에

틸]아미노]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐]-2-플루오로벤젠설포나미드 (13.6 mg, 29% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 504 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.95 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 7.83 (dd, *J* = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 7.73 (dt, *J* = 8.6, 3.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.38 (s, 6H).

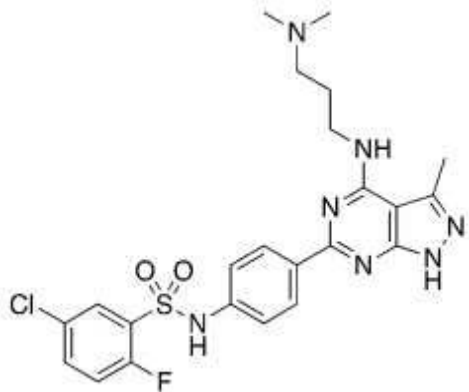
[0687] **화합물 10** 5-클로로-*N*-(4-(4-(4-(디메틸아미노)부톡시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2-플루오로벤젠설포나미드



[0688]

[0689] 이 화합물을 실시예 8에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물 (18.4 mg, 39% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 519 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.39 (s, 1H), 8.33 - 8.17 (m, 2H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.43 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.10 (m, 2H), 4.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.08 - 1.99 (m, 2H).

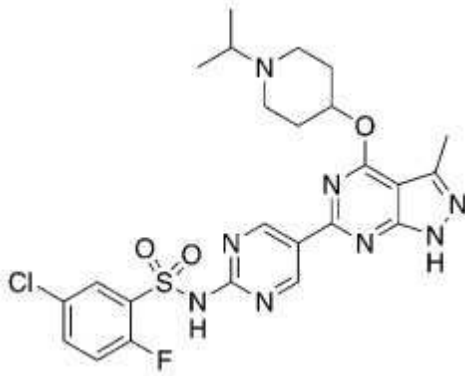
[0690] **화합물 11** 5-클로로-*N*-(4-(4-((4-(디메틸아미노)부틸)아미노)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2-플루오로벤젠설포나미드



[0691]

[0692] 이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물 (17.3 mg, 40% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 518 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.90 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J* = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 1.90 - 1.82 (m, 2H).

[0693] **화합물 12** 5-클로로-2-플루오로-*N*-(5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)피리미딘-2-일)벤젠설포나미드



[0694]

[0695]

[0696]

(i) *N*-(5-브로모피리미딘-2-일)-5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미드

테트라히드로푸란 (60 mL) 중의 5-브로모피리미딘-2-아민 (1.50 g, 8.62 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 리튬 헥사메틸디실라지드 (9.00 mL, 9.00 mmol, 1.05 당량, THF 중 1 M 용액)를 -40°C에서 N₂ 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0.5시간 동안 -40°C에서 교반하고, 1시간 이상 실온에서 교반하였다. 이어서, 5-클로로-2-플루오로벤젠설포닐 클로라이드 (2.40 g, 10.5 mmol, 1.20 당량)의 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 용액을 -40°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 -40°C에서 교반하고, 추가 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 염화암모늄 용액(100 mL)으로 0°C에서 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 × 100 mL)로 추출했다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 0-15% 에틸 아세테이트로 용리시켜 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물(750 mg, 24% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 366 [M+H]⁺.

[0697]

[0698]

(ii) 5-클로로-2-플루오로-*N*-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리미딘-2-일]벤젠설포나미드

1,4-디옥산 (30 mL) 중 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (112 mg, 0.150 mmol, 0.10 당량), *N*-(5-브로모피리미딘-2-일)-5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미드 (700 mg, 1.53 mmol, 1.00 당량), 비스(피나콜라토)디보론 (900 mg, 3.54 mmol, 2.30 당량) 및 칼륨 아세테이트 (380 mg, 3.87 mmol, 2.50 당량)의 혼합물을 16시간 동안 85°C에서 N₂ 하에서 교반하고, 물 (100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼: Agela C18 컬럼, 이동상 A: 물, 이동상 B: ACN; 유량: 40 mL/분; 구배: 7분 이내 0% B → 80% B; 검출기: 220 nm로, 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체로서 원하는 생성물 (140 mg, 18% 수율)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 332 [M+H-82]⁺

[0699]

[0700]

(iii) 5-클로로-2-플루오로-*N*-(5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)피리미딘-2-일)벤젠설포나미드

1,4-디옥산 (3.5 mL) / 에탄올 (1.5 mL) / 물 (2.0 mL) 중의 5-클로로-2-플루오로-*N*-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리미딘-2-일]벤젠설포나미드 (90.0 mg, 0.220 mmol, 1.20 당량), 4-[[6-클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]옥시]-1-이소프로필피페리딘 (실시에 1에 기재된 절차와 유사하게 해 6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로 3,4-디피리미딘으로부터 제조) (75.0 mg, 0.190 mmol, 1.00 당량), 중탄산나트륨 (31 mg, 0.370 mmol, 2.00 당량) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (16.00 mg, 0.022 mmol, 0.10 당량)의 혼합물을 2시간 동안 80°C에서 N₂ 하에서 교반하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼: Agela C18 컬럼, 120 g, 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 40 mL/분; 구배: 7분 이내 30% B → 80% B; 검출기: 220 nm로, 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체로서 원하는 생성물 (30.0 mg, 25% 수율)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 645 [M+H]⁺.

[0701]

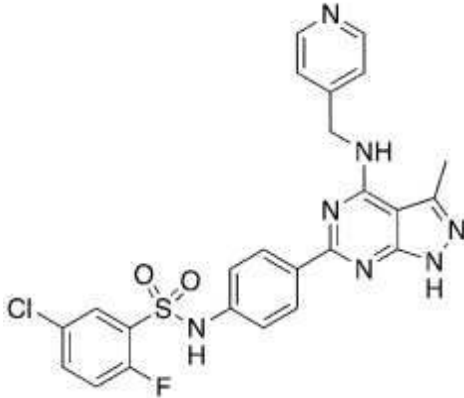
[0702]

(iv) 5-클로로-2-플루오로-*N*-(5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)피리미딘-2-일)벤젠설포나미드

메탄올 (2 mL) 중의 5-클로로-2-플루오로-*N*-(5-[4-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸]-3-메틸-1-(옥산-2-일)-2H,3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]피리미딘-2-일)벤젠설포나미드 (30.0 mg, 0.046 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 1,4-디옥산 (0.2 mL) 중 4 M HCl(기체)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 19 × 250 mm,

5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 8분 이내 54% B → 74% B; 검출기: 254 nm로, Prep-HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물 (8.4 mg, 32% 수율)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 561 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.62 (brs, 1H), 9.36 - 9.10 (m, 2H), 7.99 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.91 - 5.71 (m, 1H), 3.57 - 3.06 (m, 9H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.31 - 1.82 (m, 3H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0703] **화합물 13** 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(3-메틸-4-((피리딘-4-일메틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설폰아미드



[0704]

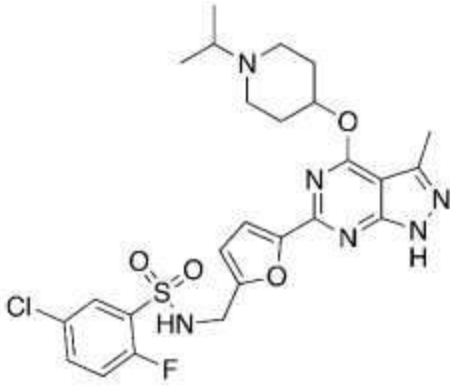
[0705] (i) 6-클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)-N-(피리딘-4-일메틸)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

[0706] 20-mL 바이알에, 4,6-디클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘 (150 mg, 0.522 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (3 mL), 4-피리딘메탄아민 (62.1 mg, 0.575 mmol, 1.10 당량), 트리메틸아민 (58.2 mg, 0.575 mmol, 1.10 당량)을 충전하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 물 (10 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (3 × 10 mL)으로 추출하고, 유기층을 합쳐 수거하고, 물 (3 × 10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상 건조하고, 여과하고 감압하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기의 조건: 컬럼: Agela C18 컬럼, 120 g, 이동상 A: 물, 이동상 B: ACN; 유량: 40 mL/분; 구배: 35분 이내 5% B → 95% B; 검출기: 220 nm로, 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 희백색 고체로서 원하는 생성물 (120 mg, 64% 수율)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 359 [M+H]⁺.

[0707] (ii) 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(3-메틸-4-((피리딘-4-일메틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설폰아미드

[0708] 실시예 1에 기재된 일반 절차에 따라 원하는 생성물 (20.0 mg, 51% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 524 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.03 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 2H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 2H), 7.76 (ddd, J = 8.8, 4.1, 2.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 4.83 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).

[0709] **화합물 14** 5-클로로-2-플루오로-N-((5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)푸란-2-일)메틸)벤젠설폰아미드-2,2,2-트리플루오로아세트알데히드



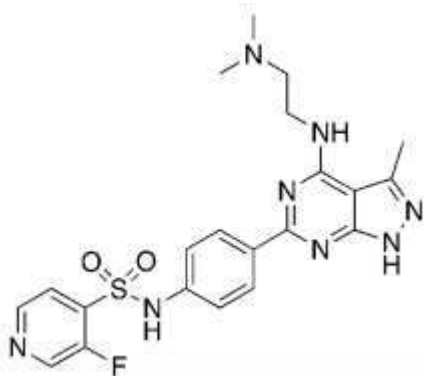
- [0710]
- [0711] (i) 5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)푸란-2-카르보알데히드
- [0712] 1,4-디옥산 (12 mL) 및 물 (2 mL) 중의 4-[[6-클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]옥시]-1-이소프로필피페리딘, (실시예 1에 기재된 절차와 유사하게 하여 6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로 3,4-디피리미딘으로부터 제조됨) (500 mg, 1.27 mmol, 1.00 당량) 및 5-포르밀푸란-2-일보론산 (300 mg, 2.14 mmol, 1.69 당량), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (103 mg, 0.140 mmol, 0.11 당량) 및 탄산세슘 (799 mg, 2.45 mmol, 1.93 당량)의 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 N₂ 하에서 교반하고, 물 (50 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리시켜 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)푸란-2-카르보알데히드 (450 mg, 78% 수율)를 연갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 454[M+H]⁺.
- [0713] (ii) (E)-5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)푸란-2-카르보알데히드 옥심
- [0714] 에탄올 (20 mL) 중의 5-[4-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]푸란-2-카르보알데히드 (430 mg, 0.95 mmol, 1.00 당량), 나트륨 아세테이트 (172 mg, 2.10 mmol, 2.20 당량) 및 히드록실아민 히드록로라이드 (86.0 mg, 1.24 mmol, 1.30 당량)의 혼합물을 1시간 동안 50°C에서 교반하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하여, (E)-5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)푸란-2-카르보알데히드 옥심 (350 mg, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 임의의 추가 단계 없이 이용하였다. LCMS (ESI, m/z): 469 [M+H]⁺.
- [0715] (iii) (5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)푸란-2-일)메탄아민
- [0716] 아세트산 (10 mL) 중의 (E)-N-[(5-[4-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]푸란-2-일)메틸리덴]히드록실아민 (300 mg, 0.64 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 아연 분말 (419 mg, 6.39 mmol, 10.0 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 50°C에서 교반하였다. 고체를 여과해내고, 필터 케이크를 아세트산 (2 × 10 mL)으로 세척했다. 합친 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼: Agela C18 컬럼, 120 g, 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 40 mL/분; 구배: 10분 이내 50% B → 80% B; 검출기: 254 nm로, 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, (5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)푸란-2-일)메탄아민 (50.0 mg, 17% 수율)을 연갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 455 [M+H]⁺.
- [0717] 5-클로로-2-플루오로-N-((5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)푸란-2-일)메틸)벤젠설포나미드
- [0718] 디클로로메탄 (3 mL) 중의 1-(5-[4-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)푸란-2-일)메탄아민 (50.0 mg, 0.17 mmol, 1.00 당량) 및 5-클로로-2-플루오로-N-((5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)푸란-2-일)메틸)벤젠설포나미드 (100 mg, 0.17 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 N₂ 하에서 교반하고, 물 (50 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리시켜 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 1-(5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)푸란-2-일)메탄아민 (50.0 mg, 17% 수율)을 연갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 455 [M+H]⁺.

피리미딘-6-일]푸란-2-일)메탄아민 (50.0 mg, 0.110 mmol, 1.00 당량) 및 트리메틸아민 (17.0 mg, 0.160 mmol, 1.50 당량)의 용액에, 5-클로로-2-플루오로벤젠설포닐 클로라이드 (27.0 mg, 0.110 mmol, 1.00 당량)를 0℃에서 N₂ 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고, 물 (20 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (3 × 50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축해, 5-클로로-2-플루오로-N((5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)푸란-2-일)메틸)벤젠설포나미드 (15.0 mg, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하여, 다음 단계에 임의의 추가 정제 없이 이용하였다. LCMS (ESI, m/z): 647 [M+H]⁺.

[0719] (iv) 5-클로로-2-플루오로-N((5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)푸란-2-일)메틸)벤젠설포나미드-2,2,2-트리플루오로아세트알데히드

[0720] 메탄올 (2 mL) 중의 5-클로로-2-플루오로-N((5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)푸란-2-일)메틸)벤젠설포나미드 (15.0 mg, 0.023 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 1,4-디옥산 (0.2 mL) 중의 4 M HCl (기체)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 19 × 250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 이내 23% B → 42% B; 검출기: 254 nm로, Prep-HPLC로 정제하여, 5-클로로-2-플루오로-N((5-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)푸란-2-일)메틸)벤젠설포나미드-2,2,2-트리플루오로아세트알데히드 (6.5 mg, 42% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 563 [M+H-CF₃COOH]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.48 (brs, 1H), 8.86 - 8.83 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.33 - 6.99 (m, 3H), 6.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.74 - 5.51 (m, 1H), 4.30 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.58 - 3.20 (m, 7H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.31 - 1.96 (m, 3 H), 1.40 - 1.20 (m, 6H).

[0721] **화합물 15** N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일) 페닐]-3-플루오로피리딘-4-설포나미드



[0722]

[0723] (i) 4-(벤질설포닐)-3-플루오로피리딘

[0724] 아세트니트릴 (7.5 mL)의 4-클로로-3-플루오로피리딘 (2.00 g, 15.2 mmol, 1.00 당량) 용액에, 탄산칼륨 (4.20 g, 30.4 mmol, 2.00 당량), 다음, 아세트니트릴(15 mL)의 벤질 메르캡탄 (1.89 g, 0.0150 mmol, 1.00 당량) 용액을 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 마지막으로, 혼합물을 실온에서 교반하고, 감압 하에서 농축하였다. 반응물을 물로 실온에서 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (2×50 mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(3×50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하였다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (1/3)으로 용리시켜 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물 4-(벤질설포닐)-3-플루오로피리딘 (2.5 g, 72% 수율)을 갈황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 220 [M+H]⁺.

[0725] (ii) 3-플루오로피리딘-4-설포닐 클로라이드

[0726] 디클로로메탄 (8 mL) 중의 염산 (12 mL)의 교반 용액에, NaClO (10 mL), 4-(벤질설포닐)-3-플루오로피리딘 (800 mg, 3.65 mmol, 1.00 당량)을 -5℃에서 공기 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 -5℃에서 공기 분위기 하 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄에 실온에서 첨가하였다. 합친 유기층을 염수(3×30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하였다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 미정제

생성물 3-플루오로피리딘-4-설폰일 클로라이드를 다음 단계에서 직접 추가 정제 없이 이용하였다. LCMS (ESI, m/z): 196 [M+H]⁺.

[0727] (iii) 4,6-디클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘

[0728] 50-mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에, 4,6-디클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (750 mg, 3.69 mmol, 1.00 당량), 테트라히드로푸란 (20 mL), 디히드로피란 (2.25 mL, 26.7 mmol, 7.10 당량), 피리디늄 p-톨루엔설페이트 (50.0 mg, 0.199 mmol, 0.05 당량)를 N₂ 하에서 충전하였다. 생성된 용액을 3시간 동안 60°C에서 교반하고, 감압 하에서 농축하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (30 mL)으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 (3×20 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상 건조하고, 여과하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (3/7)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물 4,6-디클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘 (750 mg, 71% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 287 [M+H]⁺.

[0729] (iv) 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

[0730] 8-mL 바이알에, 4,6-디클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)-2H,3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (74.3 mg, 0.259 mmol, 1.00 당량), (2-아미노에틸)디메틸아민 (22.8 mg, 0.259 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (3.0 mL) 및 트리에틸아민 (57.7 mg, 0.571 mmol, 2.20 당량)을 충전하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (95/5)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (55.0 mg, 62% 수율)을 무색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 339 [M+H]⁺.

[0731] (v) 6-(4-아미노페닐)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d] 피리미딘-4-아민

[0732] 디옥산 (2 mL) 중의 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (100 mg, 0.295 mmol, 1.00 당량) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아닐린 (77.6 mg, 0.354 mmol, 1.20 당량)의 교반 용액에, [1,1'-비스(디페닐포스포)페로센]디클로로팔라듐 (32.4 mg, 0.0440 mmol, 0.150 당량), 탄산세슘 (192 mg, 0.590 mmol, 2.00 당량), 물 (0.3 mL) 분량을 실온에서 N₂ 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 100°C에서 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, 컬럼: Agela C18 컬럼, 120 g, 이동상 A: 물 (0.05% 트리플루오로아세트산), 이동상 B: 아세트ونی트릴; 유량: 40 mL/분; 구배: 45분 이내 0% B → 55% B; 검출기: 220 nm로, 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 6-(4-아미노페닐)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(89 mg, 76% 수율)을 갈황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 396 [M+H]⁺.

[0733] (vi) N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d] 피리미딘-6-일)페닐]-3-플루오로피리딘-4-설폰아미드

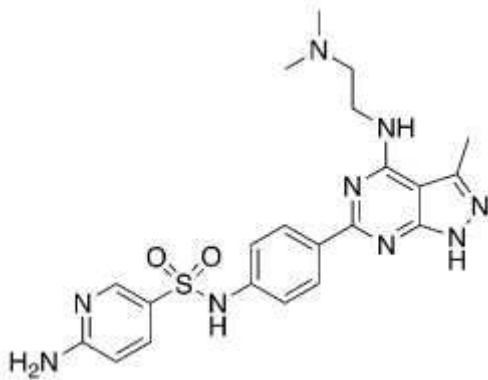
[0734] 디클로로메탄 (8 mL) 중의 6-(4-아미노페닐)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1-(옥산-2-일) 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (50.0 mg, 0.126 mmol, 1.00 당량) 및 3-플루오로피리딘-4-설폰일 클로라이드 (123 mg, 0.632 mmol, 5.00 당량)의 교반 용액에, 피리딘 (50.0 mg, 0.632 mmol, 5.00 당량)을 실온에서 공기 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 공기 분위기 하에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물(30 mL)로 실온에서 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (3×20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(3×30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하였다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, 컬럼: Agela C18 컬럼, 120 g, 이동상 A: 물 (0.05% 트리플루오로아세트산), 이동상 B: 아세트ونی트릴; 유량: 40 mL/분; 구배: 45분 이내 0% B → 55% B; 검출기: 220 nm로, 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1-(옥산-2-일) 피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-3-플루오로피리딘-4-설폰아미드(60.0 mg, 42% 수율)를 갈황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 555 [M+H]⁺.

[0735] (vii) N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일) 페닐]-3-플루오로피리딘-4-설폰아미드

[0736] 이소프로판올(1 mL) 중의 N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1-(옥산-2-일) 피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-3-플루오로피리딘-4-설폰아미드(35.0 mg, 0.0630 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에, 트리플루오

로아세트산 (1 mL)을 실온에서 공기 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 실온에서 공기 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건으로 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼: YMC-Actus Triart C18 30*250,5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 이내 7% B → 32% B; 254 nm; Rt: 6.47분; 검출기, UV 254 nm. 그 결과, N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-3-플루오로피리딘-4-설폰아미드(5.9 mg, 19% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 471 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.90 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 2H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (s, 6H).

[0737] **화합물 16** 6-아미노-N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d] 피리미딘-6-일)페닐] 피리딘-3-설폰아미드



[0738]

[0739] (i) 6-클로로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피리딘-3-설폰아미드

[0740] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 6-클로로피리딘-3-설폰아미드(200 mg, 0.943 mmol, 1.00 당량) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아닐린(206 mg, 0.943 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에, 피리딘 (85.8 mg, 1.085 mmol, 1.15 당량)을 0℃에서 공기 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 공기 분위기 하에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 실온에서 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (3 × 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(3×30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하였다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (1/1)으로 용리시켜 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물인 6-클로로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피리딘-3-설폰아미드 (270 mg, 72% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 361 [M+H]⁺.

[0741] (ii) 6-[[4-(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피리딘-3-설폰아미드

[0742] 6-클로로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피리딘-3-설폰아미드(100 mg, 0.253 mmol, 1.00 당량)의 1-메틸-2-피롤리디논 (7.5 mL)의 교반 용액에, 벤젠메탄아민, 4-메톡시-(52.1 mg, 0.380 mmol, 1.50 당량)를 실온에서 공기 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 공기 분위기 하에서 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 실온에서 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 × 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(3×20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하였다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (1/1)으로 용리시켜 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물을 수득하였다. 그 결과, 6-[[4-(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 페닐]피리딘-3-설폰아미드 (90.0 mg, 71% 수율)를 갈황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 496 [M+H]⁺.

[0743] (iii) 4,6-디클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘

[0744] 50-mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에, 4,6-디클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (750 mg, 3.69 mmol, 1.00 당량), 테트라히드로푸란 (20 mL), 디히드로피란 (2.25 mL, 26.7 mmol, 7.10 당량), 피리디늄 p-톨루엔설페이트

포네이트 (50.0 mg, 0.199 mmol, 0.05 당량)를 N₂ 하에서 충전하였다. 생성된 용액을 3시간 동안 60°C에서 교반하고, 감압 하에서 농축하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (30 mL)으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 (3 × 20 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (3/7)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물 4,6-디클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘 (750 mg, 71% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 287 [M+H]⁺.

[0745] (iv) 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d] 피리미딘-4-아민

[0746] 8-mL 바이알에, 4,6-디클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)-2H,3H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (74.3 mg, 0.259 mmol, 1.00 당량), (2-아미노에틸)디메틸아민 (22.8 mg, 0.259 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (3.0 mL) 및 트리에틸아민 (57.7 mg, 0.571 mmol, 2.20 당량)을 충전하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (95/5)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물인 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (55.0 mg, 62% 수율)을 무색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 339 [M+H]⁺.

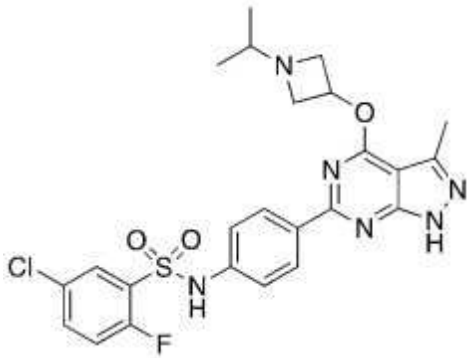
[0747] (v) N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-6-[[4-(4-메톡시페닐)메틸]아미노]피리딘-3-설폰아미드

[0748] 디옥산 (2 mL) 중의 6-[[4-(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸 -1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피리딘-3-설폰아미드(90.0 mg, 0.182 mmol, 1.00 당량) 및 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(61.5 mg, 0.182 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에, [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐 (19.9 mg, 0.0270 mmol, 0.150 당량), 탄산세슘 (118 mg, 0.363 mmol, 2.00 당량), 물 (0.3 mL)을 실온에서 N₂ 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 100°C에서 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 미정제 생성물을 하기의 조건: 컬럼, 컬럼: Agela C18 컬럼, 120 g, 이동상 A: 물 (0.05% 트리플루오로아세트산), 이동상 B: 아세트니트릴; 유량: 40 mL/분; 구배: 45분 이내 0% B → 55% B; 검출기: 220 nm로, 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-6-[[4-(4-메톡시페닐)메틸]아미노]피리딘-3-설폰아미드(62.0 mg, 50% 수율)를 갈황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 672 [M+H]⁺.

[0749] (vi) 6-아미노-N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d] 피리미딘-6-일)페닐]피리딘-3-설폰아미드

[0750] N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-6-[[4-(4-메톡시페닐)메틸]아미노]피리딘-3-설폰아미드(30.0 mg, 0.0450 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에, 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 0°C에서 공기 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 공기 분위기 하에서 25°C에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을, 하기의 조건: 컬럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19*150 mm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃.H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 이내 10 B → 30 B; 220 nm; RT1:5.93; RT2; 주입 부피: mL; 실행 횟수:; 검출기, UV 254 nm로, 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 6-아미노-N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]피리딘-3-설폰아미드(1.9 mg, 9% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 468 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.93 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 2H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 2H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.87 (s, 3H), 6.43 - 6.40 (m, 1H), 3.70 - 3.68 (m, 2H), 2.50 - 2.48 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (s, 6H).

[0751] **화합물 17** 5-클로로-2-플루오로-N-(4-[4-[(1-이소프로필아제티딘-3-일)옥시]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설폰아미드



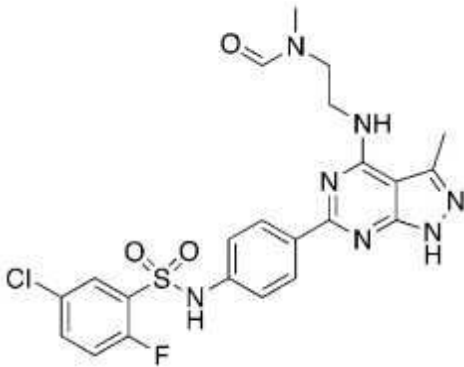
[0752]

[0753]

이 화합물을 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 희백색 고체 (35.0 mg, 50%)로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 531 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.45 (s, 1H), 8.24 - 8.21 (d, J = 9.0 Hz 2H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.48-7.42 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.46-5.38 (m, 1H), 3.96-3.91(t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.37-3.32 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 0.99-0.97 (d, J = 6.0 Hz 6H).

[0754]

화합물 18 N-[2-((6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)에틸]-N-메틸포름아미드



[0755]

[0756]

(i) tert-부틸 N-(2-[[6-클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노)에틸)-N-메틸카르바메이트

[0757]

디클로로메탄 (4 mL) 중의 4,6-디클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘(100 mg, 0.348 mmol, 1.00 당량) 및 tert-부틸 N-(2-아미노에틸)-N-메틸카르바메이트 (91.0 mg, 0.522 mmol, 1.50 당량)의 교반 용액에, 트리메틸아민 (70.9 mg, 0.697 mmol, 2.00 당량)을 실온에서 N₂ 분위기 하에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 공기 분위기 하에서 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 20 mL의 디클로로메탄으로 희석하였다. 생성된 혼합물을 2 × 10 ml의 물로 세척하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 그 결과, 130 mg (83%)의 tert-부틸 N-(2-[[6-클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노)에틸)-N-메틸카르바메이트를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS29 (ESI, m/z): 425 [M+H]⁺.

[0758]

(ii) tert-부틸 N-[2-((6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노)에틸]-N-메틸카르바메이트

[0759]

디옥산 (2 mL) 중의 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]벤젠설포나미드 (151 mg, 0.367 mmol, 1.20 당량) 및 tert-부틸 N-(2-[[6-클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노)에틸)-N-메틸카르바메이트 (130 mg, 0.306 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에, 탄산세슘 (199 mg, 0.612 mmol, 2.00 당량) 및 물 (0.30 mL)을 첨가한 다음, [1,1'-비스(디페닐포스포)노]페로센]디클로로팔라듐(II) (38.5 mg, 0.0470 mmol, 0.180 당량)을 실온에서 N₂ 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 100°C에서 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시켰다. 고체를 여과해냈다. 미정제 생성물을 하기의 조건 (IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 30 이내에서 ACN/물=5/95에서 ACN/물=56/44로 증가; 검출기, 220 nm로, Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 그 결과, 140 mg (64%)의 tert-부틸 N-[2-((6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)에틸]-N-메틸카르바메이트를 수득하였다.

노)에틸]-N-메틸카르바메이트를 담갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 674 [M+H]⁺.

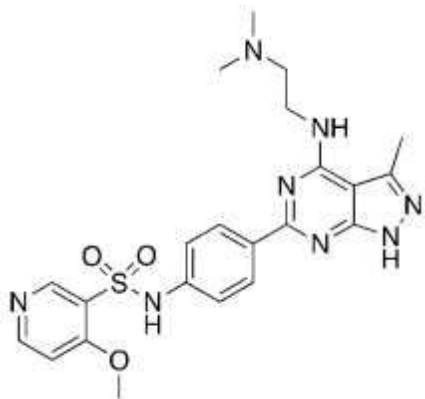
[0760] (iii) 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(3-메틸-4-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드

[0761] 디클로로메탄 (2 mL) 중의 tert-부틸 N-[2-([6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노)에틸]-N-메틸카르바메이트 (140 mg)의 교반 용액에, 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 실온에서 N₂ 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 실온에서 공기 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물 70.0 mg 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(3-메틸-4-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드를 직접 이용했다. LCMS (ESI, m/z): 490 [M+H]⁺.

[0762] (iv) N-[2-([6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노)에틸]-N-메틸포름아미드

[0763] NMP (2 mL) 중의 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(3-메틸-4-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]벤젠 설포나미드 (70.00 mg, 0.163 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에, 1,1,3-트리옥소-1람다 6,2-벤조티아졸-2-카르보알데히드 (34.5 mg, 0.163 mmol, 1.00 당량)를 실온에서 공기 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 N₂ 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기의 조건: 컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 19*150 mm 5 um; 이동상 A: 물(10 MMOL/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃.H₂O), 이동상 B:ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 이내 18 B → 38 B; 검출기: 220 nm로, Prep-HPLC로 정제하였다. 그 결과, 23.2 mg (29%)의 N-[2-([6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노)에틸]-N-메틸포름아미드를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 518 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.99 (s, 1H), 11.02(s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 8.01- 7.84 (m, 3H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.32 - 7.20 (s, 1H), 3.79-3.73(m, 2H), 3.57-3.53(m, 2H), 2.98-2.80(m, 3H), 2.67 (s, 3H).

[0764] **화합물 19** N-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-4-메톡시피리딘-3-설포나미드

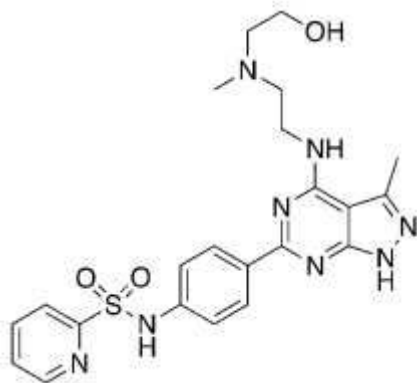


[0765]

[0766] (i) 4-클로로-N-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피리딘-3-설포나미드

[0767] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4-클로로피리딘-3-설포닐 클로라이드 (900.00 mg, 4.244 mmol, 1.00 당량), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아닐린 (929.92 mg, 4.244 mmol, 1.00 당량), DCM (15.00 mL), 피리딘 (671.48 mg, 8.488 mmol, 2.00 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 생성된 용액을 50 mL의 DCM으로 희석하였다. 생성된 혼합물을 2 × 30 mL의 염수 및 1 × 30 mL의 물로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0:100 내지 20: 80)를 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합치고 농축하였다. 그 결과, 700 mg (37.61%)의 4-클로로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피리딘-3-설포나미드를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 395 [M+H]⁺.

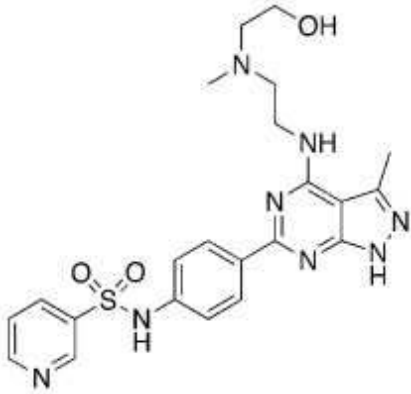
- [0768] (ii) 4-(4-메톡시피리딘-3-설포아미도)페닐보론산
- [0769] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4-클로로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피리딘-3-설포아미드 (650.00 mg, 1.647 mmol, 1.00 당량), MeOH (3.00 mL, 0.094 mmol, 0.06 당량), CH₃ONa (1.00 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 70°C에서 밤새 교반했다. 생성된 혼합물을 농축하였다. 생성된 용액을 10 mL의 H₂O로 희석하였다. 생성된 혼합물을 2 × 10 ml의 DCM으로 세척하였다. 용액의 pH 값을 HCl (2 mol/L)로 2-3으로 조정했다. 생성된 혼합물을 2×10 mL의 EA로 세척했다. 수층을 농축하였다. 그 결과, 350 mg (미정제)의 4-(4-메톡시피리딘-3-설포아미도)페닐보론산을 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 309 [M+H]⁺.
- [0770] (iii) N-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸아미노)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-4-메톡시피리딘-3-설포아미드
- [0771] 50-mL 3-목 둥근 바닥 플라스크에 N₂의 불활성 분위기로 퍼징 및 유지하고, 4-(4-메톡시피리딘-3-설포아미도)페닐보론산 (NaN mg, 0.649 mmol, 2.75 당량, 60%), 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (80.00 mg, 0.236 mmol, 1.00 당량), 디옥산 (4.00 mL), Cs₂CO₃ (230.78 mg, 0.708 mmol, 3.00 당량), 물 (1.00 mL), Pd(dppf)Cl₂ (17.28 mg, 0.024 mmol, 0.10 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 40시간 동안 오일 조에서 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수 조로 냉각시켰다. 생성된 용액 및 E08786-007을 20 mL의 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 2 × 20 ml의 DCM으로 세척하였다. 생성된 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 45분 이내 H₂O (0.5% NH₄HCO₃)/ACN (90:10에서 10:90)을 이용하는 C18 겔 상에 적용했다. 수집된 분획을 합치고 농축하였다. 그 결과, 50 mg (33.63%)의 N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-4-메톡시피리딘-3-설포아미드를 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 567 [M+H]⁺
- [0772] (iv) N-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에틸아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-4-메톡시피리딘-3-설포아미드
- [0773] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-4-메톡시피리딘-3-설포아미드 (50.00 mg, 0.088 mmol, 1.00 당량), IPA (5.00 mL), 1,4-디옥산 (5.00 mL, 0.073 mmol, 0.83 당량)중 HCl(기체)을 넣었다. 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하였다. 미정제 생성물을 prep HPLC로 정제하였다. 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30*150 mm*5 um, 이동상 A: 물(10 MMOL/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃.H₂O), 이동상 B:ACN; 유량: 60 ml/분; 구배: 7분 이내 13% B → 38% B; 254/220 nm; Rt:5.13분 (1cms에 의해 탐지되고, 수집됨). 합친 분획을 동결건조하여, 원하는 생성물 14.1 mg을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 483 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.27 - 8.30 (m, 2H), 7.21 - 7.24 (m, 3H), 4.63 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.40 (s, 7H).
- [0774] **화합물 20** N-[4-[4-((2-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)에틸)아미노)-5-메틸-7-(옥산-2-일)피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)페닐]피리딘-2-설포아미드



- [0775]
- [0776] 이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 희백색 고체로서 수득하였다(13.9

mg) LCMS (ESI, m/z): 482 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 8.66-8.64 (m, 1H), 8.27-8.22 (m, 2H), 8.01 - 7.96 (m, 2H), 7.57 - 7.52(m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 3.85-3.81 (t, J= 6.6 Hz 2H), 3.69-3.65 (t, J= 6.0 Hz 2H), 2.83-2.78 (t, J= 6.0 Hz 2H), 2.68-2.64 (t, J= 6.0 Hz 2H), 2.58 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

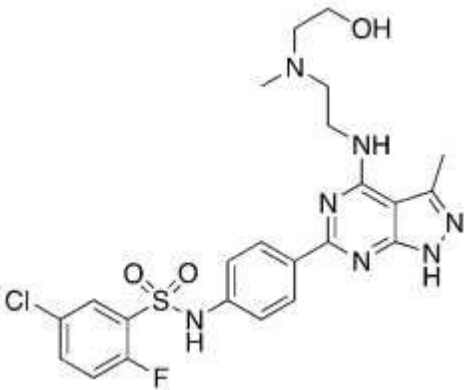
[0777] **화합물 21** N-[4-[4-([2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에틸)아미노]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐]피리딘-3-설폰아미드



[0778]

[0779] 이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체(41.2 mg, 60% 수율)로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 483 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.95 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 - 8.75 (m, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 2H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.50 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.71 - 2.69 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

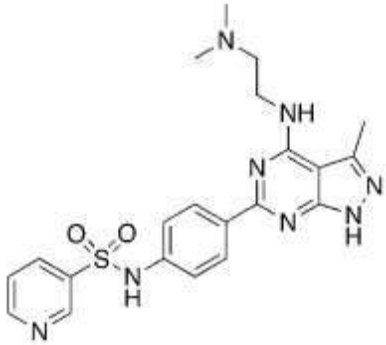
[0780] **화합물 22** 5-클로로-2-플루오로-N-[4-[4-([2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에틸)아미노]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐]벤젠설폰아미드



[0781]

[0782] 이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체 (28.8 mg, 29%)로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 534 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (s, 1H), 13.00 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.24 - 8.22 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 7.48-7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.15 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.01-6.98(d, J =8.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.74 - 3.71 (t, J =4.0 Hz, 2H), 3.53 - 3.50 (t, J =4.0 Hz, 2H), 2.77 - 2.74 (t, J =6.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

[0783] **화합물 23** N-[4-(4-[2-(디메틸아미노)에틸]아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일) 페닐]피리딘-3-설폰아미드



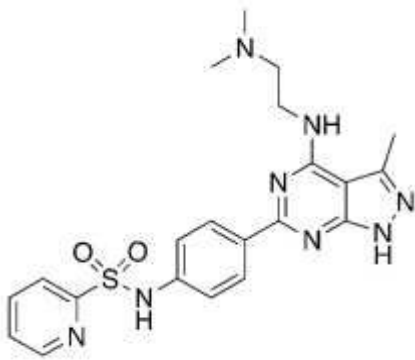
[0784]

[0785]

이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체 (26.9 mg, 31% 수율)로 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 453 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.95 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 - 8.75 (m, 1H), 8.25 - 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 7.01 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 2.62 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.29 (s, 6H).

[0786]

화합물 24 N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]피리딘-2-설폰아미드



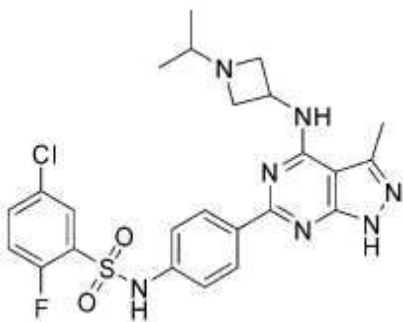
[0787]

[0788]

이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체 (14.9 mg, 17.67%)로 수득하였다. LCMS29 (ESI, m/z): 453 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.93 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.72 - 8.70 (m, 1H), 8.22 - 8.01 (m, 2H), 8.07 - 8.01 (m, 3H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.23-7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 - 6.98 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.72-3.67(m, 2H), 2.58-2.55 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.25 (s, 6H).

[0789]

화합물 25 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4-((1-이소프로필아제티딘-3-일)아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설폰아미드



[0790]

[0791]

(i) 3-메틸-6-(4-니트로페닐)-1,3a,7,7a-테트라히드로-4H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온

[0792]

ACN (20 mL) 중의 3-아미노-5-메틸-2H-피라졸-4-카르복사미드 (1 g, 7.143 mmol, 1.0 당량)의 교반 혼합물에,

4-니트로벤즈알데히드 (2.15 g, 14.29 mmol, 2.0 당량) 및 I₂ (3.63 g, 14.290 mmol, 2.0 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 90℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 냉각시키고, 여과하고, 필터 케이크를 ACN (2 × 100 mL)으로 세척하고, IR 램프 하에서 건조하여, 3-메틸-6-(4-니트로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-올(900 mg, 미정제)을 분홍색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 272 [M+H]⁺

[0793] (ii) 4-클로로-3-메틸-6-(4-니트로페닐)-3a,4,7,7a-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

[0794] SOCl₂ (17.50 g, 147 mmol, 20.0 당량) 중의 3-메틸-6-(4-니트로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-올 (2 g, 7.35 mmol, 1.0 당량)의 교반 혼합물에, DMF (0.536 g, 7.35 mmol, 1.0 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 80℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 냉각시키고, 물 (100 mL)로 실온에서 켄칭하고, 여과하고, 필터 케이크를 Et₂O (2 × 100 mL)로 세척하고, IR 램프 하에서 건조시켜, 4-클로로-3-메틸-6-(4-니트로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (1.6 g, 88% 순도, 75.05% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 290 [M+H]⁺.

[0795] (iii) N-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-3-메틸-6-(4-니트로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

[0796] DMF (5 mL) 중의 4-클로로-3-메틸-6-(4-니트로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (300 mg, 1.034 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에, DIEA (668.5 mg, 5.172 mmol, 5.0 당량) 및 1-이소프로필아제티딘-3-아민 (235 mg, 2.068 mmol, 2.0 당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 50℃에서 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 1-이소프로필-N-[3-메틸-6-(4-니트로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아제티딘-3-아민 160 mg (93% 순도, 백색 고체)의 화합물을 46% 수율로 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 368 [M+H]⁺.

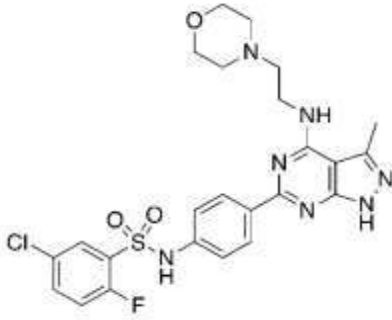
[0797] (iv) 6-(4-아미노페닐)-N-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

[0798] 1-이소프로필-N-[3-메틸-6-(4-니트로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아제티딘-3-아민 (160 mg, 0.435 mmol, 1.0 당량) 및 20% Pd/C (230 mg, 0.217 mmol, 0.5 당량)를 H₂ (5 bar) 분위기 하에서, DMF (5 mL) 중 용해하였다. 혼합물을 18시간 동안 25℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에서 제거하여, N-[6-(4-아미노페닐)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-1-이소프로필아제티딘-3-아민 (130 mg, 86.4% 순도, 88.4% 수율, 백색 고체)의 미정제 백색 고체를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 338 [M+H]⁺

[0799] (v) 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4-((1-이소프로필아제티딘-3-일)아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드

[0800] 무수 DMF (1 mL) 중의 N-[6-(4-아미노페닐)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-1-이소프로필아제티딘-3-아민 (130 mg, 0.385 mmol, 1.0 당량) 및 피리딘 (30.8 mg, 0.385 mmol, 1.0 당량)의 용액을 클로로(5-클로로-2-플루오로페닐)메틸리텐-람다6-설파논 (87.3 mg, 0.385 mmol, 1.0 당량)과 함께 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 유기층을 수성 HCl (5%, 10 mL) 및 DCM (10 mL)으로 후처리하고(work up), 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시키고, HPLC(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19*250 mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10 MMOL/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃.H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 10분 이내 18 B → 48 B, 220 nm; RT1: 9.60)로 정제하여, 5-클로로-2-플루오로-N-(4-[4-((1-이소프로필아제티딘-3-일)아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐)벤젠설포나미드 (17.8 mg, 95.7% 순도, 8.73% 수율, 황색 고체)를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 530.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.99 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 10.9, 7.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 15.9, 6.9 Hz, 3H), 4.77 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

[0801] **화합물 26** 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(3-메틸-4-((2-모르폴리노에틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드



[0802]

[0803]

[0804]

(i) 6-클로로-3-메틸-N-(2-모르폴리노에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4,6-디클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (150.00 mg, 0.739 mmol, 1.00 당량), DCM (15.00 mL), DIEA (286.46 mg, 2.216 mmol, 3 당량), N-아미노에틸모르폴린 (115.42 mg, 0.887 mmol, 1.20 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 용액을 2×30 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하였다. 그 결과, 200 mg (82.10%)의 6-클로로-3-메틸-N-[2-(모르폴린-4-일)에틸]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 297 [M+H]⁺.

[0805]

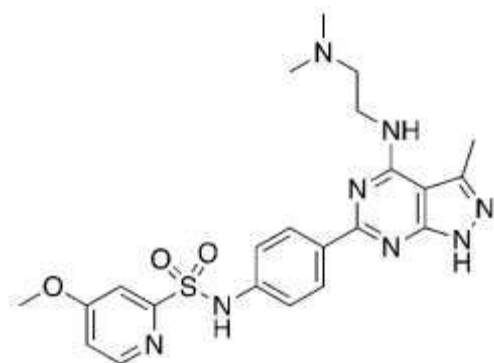
(ii) 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(3-메틸-4-((2-모르폴리노에틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드

[0806]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 6-클로로-3-메틸-N-[2-(모르폴린-4-일)에틸]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (200.00 mg, 0.674 mmol, 1.00 당량), 디옥산 (16.00 mL), H₂O (4.00 mL), 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]벤젠설포나미드 (305.19 mg, 0.741 mmol, 1.10 당량), Cs₂CO₃ (658.75 mg, 2.022 mmol, 3 당량), Pd(dppf)Cl₂ (49.31 mg, 0.067 mmol, 0.1 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 3시간 동안 100°C에서 교반하였다. 생성된 용액을 3×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 감압 하 오븐에서 건조하고 농축하였다. 미정제 생성물을 하기의 조건: 컬럼, 실리카 겔 C18 (210 g); 이동상A:물-10 mM NH₄HCO₃, 이동상B:아세트니트릴; 유량: 50 mL/분; 구배: 55 B → 60 B; 254 nm;으로, Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 용액을 농축하였다. 고체를 CH₃CN (3 mL×2)로 세척하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 그 결과, 65.3 mg (17.05%)의 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(3-메틸-4-[[2-(모르폴린-4-일)에틸]아미노]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]벤젠설포나미드를 연갈색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 8.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.21-7.32(m, 3H), 3.85-3.91 (m, 2H), 3.70-3.73 (m, 4H), 2.71-2.80 (m, 2H), 2.67 (s, 7H). LCMS(ES. m/z): 546 [M+H]⁺.

[0807]

화합물 27 N-(4-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-4-메톡시피리딘-2-설포나미드



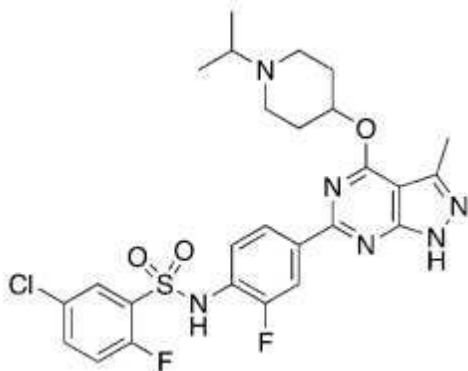
[0808]

[0809]

이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체 (21.9 mg, 11.6% 수율)로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 483.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 8.52 (d,

$J = 5.6$ Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 7.02 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H). 2.29 (s, 6H).

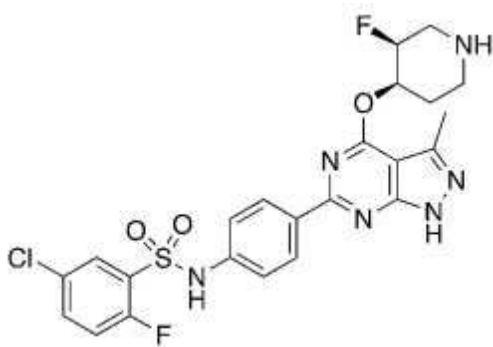
[0810] **화합물 28** 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4-((1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드



[0811]

[0812] 이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 (37.6 mg, 32.16%)로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 13.6 (s, 1H), 7.89-7.96 (m, 2H), 7.69-7.23 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.22 (s, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.97-2.27 (m, 4H), 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). LCMS (ES. m/z): 577 [M+H] $^+$.

[0813] **화합물 29** 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4-(((3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드



[0814]

[0815] (i) *tert*-부틸-(3S,4R)-4-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트

[0816] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4,6-디클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (100.00 mg, 0.493 mmol, 1.00 당량), *tert*-부틸 (3S,4R)-3-플루오로-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (118.79 mg, 0.542 mmol, 1.10 당량), THF (10.00 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 20분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, NaH (59.10 mg, 2.463 mmol, 5 당량)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 물을 첨가함으로써 킨칭하였다. 생성된 용액을 2×50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 세척하였다. 고체를 여과로써 수집하였다. 그 결과, 110 mg (52.10%)의 *tert*-부틸 (3S,4R)-4-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES. m/z): 386 [M+H] $^+$.

[0817] (ii) *tert*-부틸 (3S,4R)-4-((6-(4-((5-클로로-2-플루오로페닐)설포나미도)페닐)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트

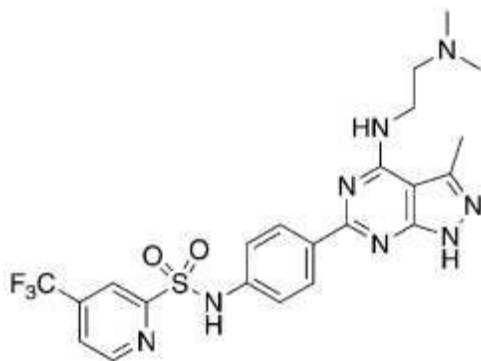
[0818] N $_2$ 의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 40-mL 밀봉된 관에 *tert*-부틸 (3S,4R)-4-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (100.00 mg, 0.259 mmol, 1.00 당량), 디옥

산 (8.00 mL), H₂O (2.00 mL), 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]벤젠설포아미드 (106.70 mg, 0.259 mmol, 1.00 당량), Cs₂CO₃ (126.67 mg, 0.389 mmol, 1.5 당량), Pd(dppf)Cl₂ (37.93 mg, 0.052 mmol, 0.2 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 16시간 동안 100°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 분취용 TLC (DCM:MeOH = 20:1)로 정제하였다. 그 결과, 150 mg (72.90%)의 tert-부틸 (3S,4R)-4-([6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포아미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]옥시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES. m/z): 635 [M+H]⁺.

[0819] (iii) 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4-(((3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포아미드

[0820] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, tert-부틸 (3S,4R)-4-([6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포아미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]옥시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (130.00 mg, 0.205 mmol, 1.00 당량), DCM (5.00 mL), HCl (1,4-디옥산 중 4 M) (5.00 mL, 87.587 mmol, 427.88 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하였다. Prep-HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30 mm ×150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 MMOL/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 이내 25 B → 45 B, 254 nm; RT1:6.73; RT2:; 주입 부피: ml; 실행 횟수:;)에 의한 고체. 그 결과, 20.7 mg (18.18%)의 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-[(3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일]옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]벤젠설포아미드를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 8.32 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 5.68-5.89 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.06-3.21 (m, 2H), 2.79-3.02 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.04-3.01 (m, 2H). LCMS(ES. m/z): 535 [M+H]⁺.

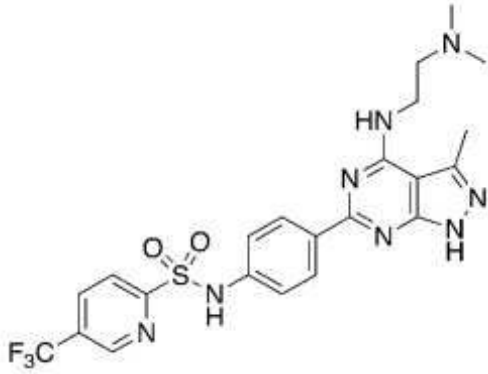
[0821] **화합물 30** N-(4-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설포아미드



[0822]

[0823] 이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 (41.6 mg)로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.91 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 3H), 8.10 - 7.99 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.31 (s, 6H). LCMS (ES, m/z): 521 [M+H]⁺.

[0824] **화합물 31** N-(4-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설포아미드



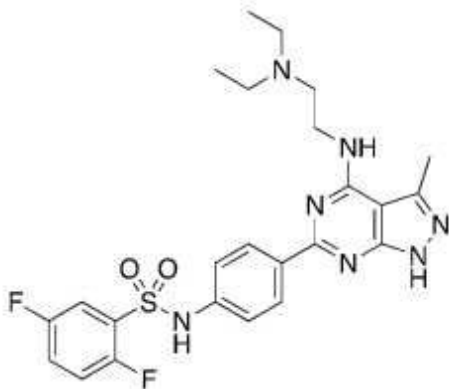
[0825]

[0826]

이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 (17.8 mg)로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.94 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 3.72 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (s, 6H). LCMS (ES, m/z): 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0827]

화합물 32 *N*-(4-(4-((2-(디에틸아미노)에틸)아미노)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2,5-디플루오로벤젠설폰아미드



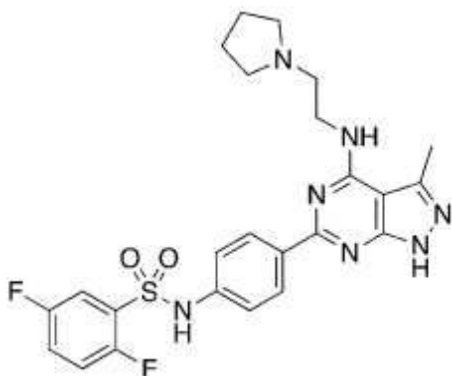
[0828]

[0829]

이 화합물을 실시예 28에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체 (39.1 mg, 16.4%)로서 수득하였다. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 12.95 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.57 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 3.71 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 1.08 (s, 6H). LCMS (ES, m/z): 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0830]

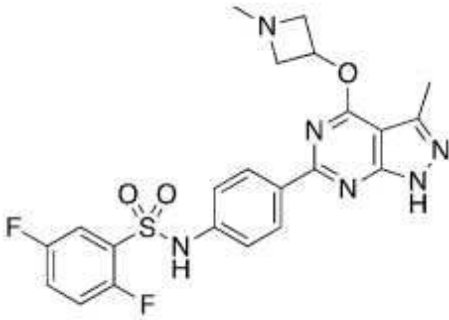
화합물 33 2,5-디플루오로-*N*-(4-(3-메틸-4-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설폰아미드



[0831]

[0832] 이 화합물을 실시예 28에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 (60.0 mg, 99.4% 순도) 로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 514.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.94 (s, 1H), 8.29 - 8.13 (m, 2H), 7.65 (ddd, J = 8.0, 5.4, 3.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 2H), 7.21 - 7.00 (m, 3H), 3.77 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.53 (s, 3H), 1.74 (h, J = 3.0 Hz, 4H).

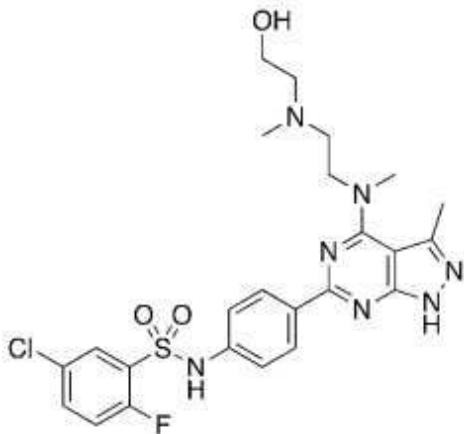
[0833] **화합물** 34
2,5-디플루오로-N-(4-(3-메틸-4-((1-메틸아제티딘-3-일)옥시)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드



[0834]

[0835] 이 화합물을 실시예 8에 기재된 절차에 따라 제조하였다. TFA 염 (9.1 mg, 99.1% 순도)으로서의 원하는 생성물을 제공하기 위한 백색 고체로서의 원하는 생성물. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.62 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 - 7.69 (m, 1H), 7.56 (dtd, J = 18.3, 9.0, 8.6, 4.2 Hz, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.24 (s, 1H). LCMS (ESI, m/z): 487.1 [M+H]⁺.

[0836] **화합물 35** 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4-((2-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)에틸)(메틸)아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드



[0837]

[0838] (i) *tert*-부틸 (2-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트

[0839] 실온에서 16시간 동안 CHCl₃ (40 mL) 중 AcOH (0.1 mL), 2-(메틸아미노)에탄-1-올 (1.10 g, 14.67 mmol), *tert*-부틸 (2-(메틸아미노)에틸)카르바메이트 (2.54 g, 14.67 mmol) 및 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 (6.22 g, 29.34 mmol)의 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL) 다음 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공에서 농축하였다. 그 결과, *tert*-부틸 (2-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트 (720 mg, Y=23%)를 담황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 임의의 추가 정제 없이 이용하였다. LCMS (ES, m/z): 233 [M+H]⁺.

[0840]

(ii) 2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-올

[0841]

DCM (12 mL) 중의 tert-부틸 (2-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)에틸)(메틸) 카르바메이트 (720 mg, 3.09 mmol)의 용액에, TFA (4 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하였다. 그 결과, 2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-올 (530 mg 미정제, TFA 염 형태)을 담갈색 오일로서 수득하고, 이를 임의의 추가 정제 없이 직접 다음 단계에서 이용하였다. LCMS (ES, m/z): 133 [M+H]⁺.

[0842]

(iii) 2-((2-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올

[0843]

DCM (10 mL) 중 DIPEA (1.67 mL, 9.99 mmol), 2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-올 (530 mg 미정제, TFA 염 형태) 및 4,6-디클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (200 mg, 0.99 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: (컬럼: Agela C18 컬럼, 120 g; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 40 mL/분; 구배: 20분 이내 0 B → 100% B; 254 nm)으로 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, 2-((2-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올 (280 mg, Y=95%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 299 [M+H]⁺.

[0844]

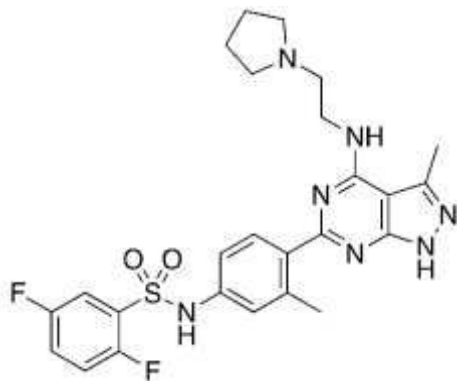
(iv) 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4-((2-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)에틸)(메틸)아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드 트리플루오로아세테이트

[0845]

물 (1 mL) 및 1,4-디옥산 (4 mL) 중 Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0.03 mmol), 2-((2-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올 (100 mg, 0.33 mmol), 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)벤젠설포나미드 (204 mg, 0.50 mmol) 및 탄산세슘 (196 mg, 0.60 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 3회 N₂로 재충전한 다음, 100°C에서 3시간 동안 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 하기의 조건: 컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30 mm × 150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 이내 20% B → 50% B; 254 nm; RT: 5.12로, prep-HPLC로 정제하였다. 그 결과, 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4-((2-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)에틸)(메틸)아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드 트리플루오로아세테이트 (11.9 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.27 (brs, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 8.8, 4.2, 2.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 3.80 - 3.50 (m, 4H), 3.50 - 3.30 (m, 4H), 3.20 (dd, J = 13.1, 5.7 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H). LCMS (ES, m/z): 548 [M+H]⁺-114.

[0846]

화합물 36 2,5-디플루오로-N-(3-메틸-4-(3-메틸-4-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드



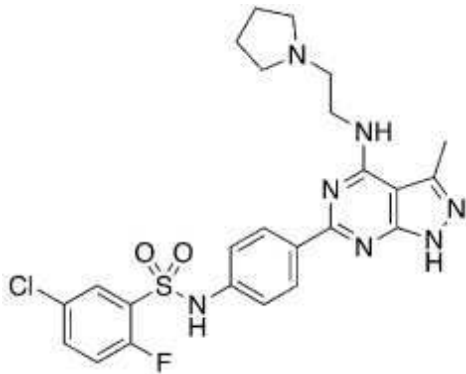
[0847]

[0848]

이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색의 TFA 염 (40.6 mg, 99.6% 순도)으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.58 (dtt, J = 18.3, 9.1, 4.8 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 3.84 (d, J = 5.8 Hz, 2H),

3.61 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.66 (s, 2H). LCMS (ESI, m/z): 528 [M+H]⁺.

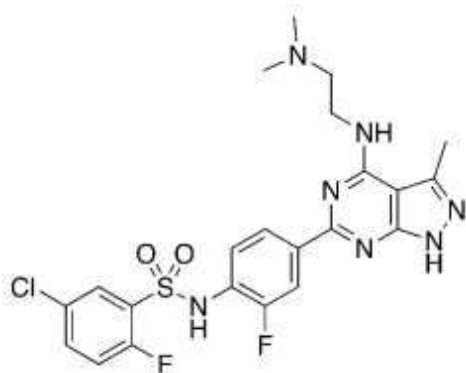
[0849] **화합물 37** 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(3-메틸-4-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설폰아미드



[0850]

[0851] 이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색의 TFA 염 고체로서 수득하였다 (14.3 mg, 99.6% 순도). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.34 - 8.24 (m, 2H), 7.90 - 7.75 (m, 2H), 7.53 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 3H), 3.95 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 3.11 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 530 [M+H]⁺.

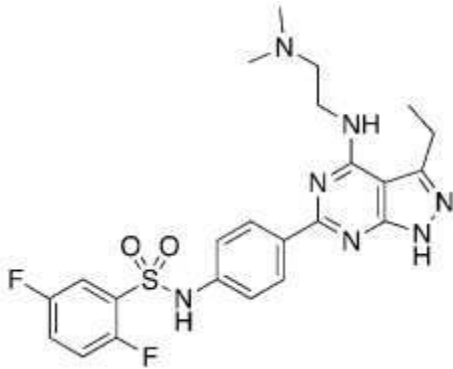
[0852] **화합물 38** 5-클로로-N-(4-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)-2-플루오로페닐)-2-플루오로벤젠설폰아미드



[0853]

[0854] 이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색의 TFA 염 고체 (28.6 mg, 19%)로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 522 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 8.19-8.10 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.68-7.53 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.65 (s, 3H).

[0855] **화합물 39** N-(4-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-3-에틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-2,5-디플루오로벤젠설폰아미드



[0856]

[0857]

[0858]

[0859]

[0860]

[0861]

[0862]

[0863]

[0864]

(i) 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

무수 THF (20 mL) 중의 4,6-디클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (2.0 g, 10.5 mmol, 1.0 당량) 및 (2-아미노에틸)디메틸아민 (2.72 g, 21.1 mmol, 1.0 당량)의 용액에 DIEA (1.12 g, 10.5 mmol, 1.0 당량)를 0°C에서 첨가하고, 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 유기층을 H₂O (20 mL)로 후처리하고, DCM (30 mL)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공 중에서 증발시켜, 원하는 생성물의 미정제물(1.3 g, 93% 순도, 담황색 고체)을 수득하였다.

(ii) N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2,5-디플루오로벤젠설포나미드

1,4-디옥산 (24 mL) 및 H₂O (6 ml) 중의 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (1.3 g, 5.39 mmol, 1.0 당량), Pd(dppf)Cl₂ (788.6 mg, 1.08 mmol, 0.2 당량) 및 Cs₂CO₃ (2.64 mg, 8.09 mmol, 1.5 당량)의 용액에, 2,5-디플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]벤젠설포나미드 (2.34 g, 5.93 mmol, 1.1 당량)를 질소 분위기 하에서 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 3회 퍼징하고, 100°C에서 12시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 1 N HCl을 이용하여 pH 7~8로 중화하고, DCM (3*100 mL)으로써 세척하였다. 합친 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여, 미정제물을 수득하였다. 이어서, 미정제물을 HPLC 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물 (350.0 mg, 90% 순도, 희백색 고체)을 수득하였다.

(iii) N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2,5-디플루오로벤젠설포나미드

HOAc (10 mL) 중의 N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2,5-디플루오로벤젠설포나미드(300.0 mg, 0.634 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에, NIS (143 mg, 0.634 mol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 물(100 mL)로 희석하였다. 잔류물을 pH=7로 NaOH aq. (1 M)를 이용하여 산성화하였다. 혼합물을 DCM으로 추출했다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물 (피크 A: 90 mg, 70% 순도, 희백색 고체; 피크 B: 120 mg, 55% 순도, 희백색 고체)을 수득하였다.

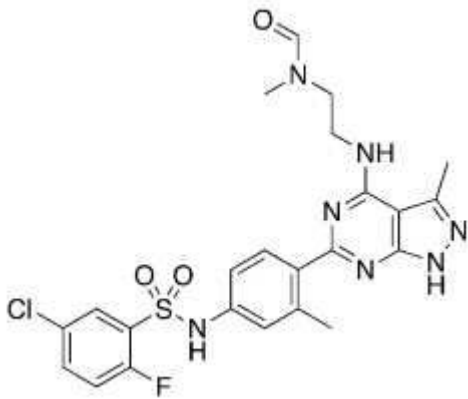
(iv) N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-5-에테닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)페닐]-2,5-디플루오로벤젠설포나미드

디옥산 (4 mL) 및 H₂O (1 ml) 중의 N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-5-요오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)페닐]-2,5-디플루오로벤젠설포나미드 (120 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량), Pd(dppf)Cl₂ (43.9 mg, 0.06 mmol, 0.3 당량) 및 K₂CO₃(55.2 mg, 0.4 mmol, 2 당량)의 용액에, 2-에테닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란 (93 mg, 0.6 mmol, 3 당량)을 질소 분위기 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 3회 퍼징하고, 100°C에서 18시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 포화 수성 1 N HCl을 이용하여 pH 7~8로 중화하고, DCM (3*5 mL)으로써 세척하였다. 합친 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여, 미정제물을 수득하였다. 이어서, 역상 크로마토그래피(10 mmol/L NH₄HCO₃/ACN)에 의해 미정제물을 정제하여, 원하는 생성물 (75 mg, 50% 순도, 희백색 고체)을 수득하였다.

[0865] (v) *N*-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-5-에틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)페닐]-2,5-디플루오로벤젠설포나미드

[0866] CH₃OH (5 mL) 및 DMF (5 mL) 중의 *N*-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-5-에틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)페닐]-2,5-디플루오로벤젠설포나미드 (75 mg, 0.15 mmol, 1.0 당량)의 용액에, Pd/C (32 mg, 0.03 mmol, 0.2 당량)를 H₂의 분위기 하에서 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 3회 퍼징하고, 20시간 동안 25°C에서 교반하였다. 합친 유기상을 여과하고, 감압 하에서 농축하여, 미정제물을 수득하였다. 이어서, 미정제물을 역상 크로마토그래피 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30*150 mm 5 um, n; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 9분 이내 9% B → 39% B, 39% B; 파장: 254 nm; RT1(분): 7.58; 실행 횟수: 0)로 정제하여, 원하는 생성물을 TFA 염 (24 mg, 96.5% 순도, 백색 고체)으로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 502 [M-2TFA+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.33-8.24 (m, 2H), 7.76-7.49 (m, 3H), 7.29-7.18 (m, 3H), 3.97 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 4.7 Hz, 6H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0867] **화합물 40** *N*-(2-((6-(4-((5-클로로-2-플루오로페닐)설포나미도)-2-메틸페닐)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-일)아미노)에틸)-*N*-메틸포름아미드



[0868]

[0869] (i) *tert*-부틸 (2-(*N*-메틸포름아미도)에틸)카르바메이트

[0870] *tert*-부틸 *N*-[2-(메틸아미노)에틸]카르바메이트 (2.00 g, 11.478 mmol)의 에틸 포르메이트 (6 mL, 72.87 mmol)의 현탁물을 3시간 동안 60°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 잔류물을 DCM 중 0 - 3% MeOH를 이용한 실리카 겔 컬럼 상으로 적용하였다. 그 결과, *tert*-부틸 *N*-[2-(*N*-메틸포름아미도)에틸]카르바메이트 (2.12 g, Y = 82%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 203 [M+H]⁺.

[0871] (ii) *N*-(2-아미노에틸)-*N*-메틸포름아미드

[0872] DCM (30 mL) 중의 *tert*-부틸 (2-(*N*-메틸포름아미도)에틸)카르바메이트 (2.12 g, 10.50 mmol)의 용액에, TFA (10 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하였다. 그 결과, *N*-(2-아미노에틸)-*N*-메틸포름아미드 (2.00 g 미정제, TFA 염 형태)를 연갈색 오일로서 수득하고, 이를 임의의 추가 정제 없이 직접 다음 단계에 이용하였다. LCMS (ES, m/z): 103 [M+H]⁺

[0873] (iii) *N*-(2-((6-클로로-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-일)아미노)에틸)-*N*-메틸포름아미드

[0874] DCM (30 mL) 중 4,6-디클로로-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘 (1.97.g, 9.54 mmol), *N*-(2-아미노에틸)-*N*-메틸포름아미드 (2.00 mg 미정제, TFA 염 형태) 및 DIPEA (15.7 mL, 95.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: (컬럼: Agela C18 컬럼, 330 g; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 40 mL/분; 구배: 20분 이내 0% B → 100% B; 254 nm)으로 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, *N*-(2-((6-클로로-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-일)아미노)에틸)-*N*-메틸포름아미드 (2.05 g, Y = 73%)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 269 [M+H]⁺.

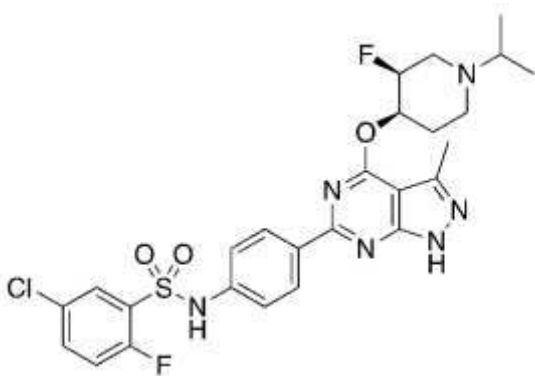
[0875] (iv) 5-클로로-2-플루오로-*N*-(3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)벤젠설포나미드

[0876] DCM (5 mL) 중의 5-클로로-2-플루오로벤젠설폰일 클로라이드 (97 mg, 0.429 mmol), 피리딘 (101 mg, 1.28 mmol) 및 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아닐린 (100 mg, 0.429 mmol)의 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/3)를 이용해 실리카 겔 컬럼 상으로 적용하였다. 그 결과, 5-클로로-2-플루오로-N-(3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)벤젠설폰아미드 (148 mg, Y= 81%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 424 [M-1].

[0877] (v) N-(2-((6-(4-((5-클로로-2-플루오로페닐)설폰아미도)-2-메틸페닐)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)에틸)-N-메틸포름아미드

[0878] 디옥산 (2 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 5-클로로-2-플루오로-N-[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]벤젠설폰아미드 (80 mg, 0.194 mmol)N-[2-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)에틸]-N-메틸포름아미드 (50 mg, 0.194 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (15.83 mg, 0.019 mmol) 및 Cs₂CO₃ (126.63 mg, 0.389 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 질소 하에서 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30*150 mm 5 um, n;이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 13분 이내 5% B → 50% B; 254 nm; RT:7.55로 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, N-[2-((6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설폰아미도)-2-메틸페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)아미노)에틸]-N-메틸포름아미드를 TFA 염 (14.9 mg)으로서 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (brs, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 3H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 3H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 2.94 - 2.71 (m, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.51 - 2.42 (m, 3H). LCMS (ES, m/z): 532 [M+H]⁺-114.

[0879] **화합물 41** 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4-(((3S,4R)-3-플루오로-1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설폰아미드

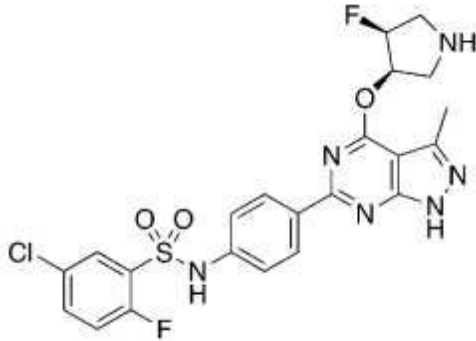


[0880] (i) 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-[[(3S,4R)-3-플루오로-1-이소프로필피페리딘-4-일]옥시]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]벤젠설폰아미드

[0882] 1,4-디옥산 (3.0 mL) 및 H₂O (1.0 mL) 중의 (3S,4R)-4-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로-1-이소프로필피페리딘 (50 mg, 0.153 mmol, 실시예 29의 절차에 따라 제조됨) 및 (3S,4R)-4-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로-1-이소프로필피페리딘 (50 mg, 0.153 mmol)의 교반 혼합물에, Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (13 mg, 0.015 mmol) 및 Cs₂CO₃ (100 mg, 0.306 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 비우고, 질소로 3회 플라싱하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 하기의 조건: 컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30 mm × 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 이내 20% B → 50% B; 254 nm; RT:5.12로, prep-HPLC로 정제하였다. 그 결과, 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-[[(3S,4R)-3-플루오로-1-이소프로필피페리딘-4-일]옥시]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]벤젠설폰아미드 트리플루오로아세트산 (11.3 mg, Y = 11%, 두 거울상이성질체의 혼합물)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.57 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 9.50 - 9.30 (m, 1H), 8.40 - 8.35 (m, 2H), 7.88- 7.86 (m,2H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.29 -7.27 (m, 2H),5.85 - 5.45 (m, 2H),3.82 - 3.47 (m, 4H),

2.68 -2.66 (m, 2H), 2.52 - 2.50 (m, 3H), 2.33 - 2.32 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.24$ Hz, 6H). LCMS (ES, m/z): 577 $[M+H]^+$ -114.

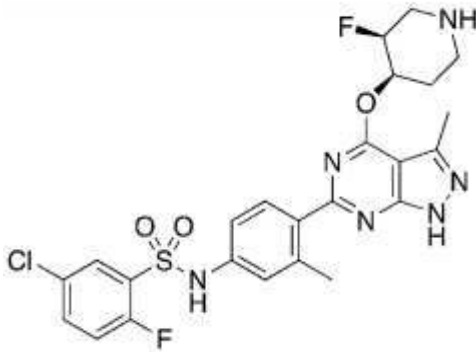
[0883] **화합물 42** 5-클로로-2-플루오로-*N*-(4-(4-(((3*R*,4*S*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)옥시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드



[0884]

[0885] 이 화합물을 실시예 29에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색의 TFA 염 (40.2 mg, 99.5% 순도)으로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 521 $[M-TFA+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 13.63 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 9.57 (d, $J = 112.0$ Hz, 2H), 8.41-8.32 (m, 2H), 7.92-7.77 (m, 2H), 7.53 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 5.97 (dtd, $J = 20.4, 7.9, 3.7$ Hz, 1H), 5.82-5.56 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.43 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).

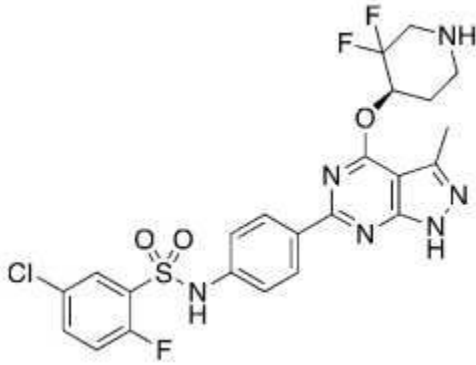
[0886] **화합물 43** 5-클로로-2-플루오로-*N*-(4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-3-메틸페닐)벤젠설포나미드



[0887]

[0888] 이 화합물을 실시예 29에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색의 TFA 염 (30.8 mg, 23%)으로서 수득하였다. 1H -NMR (CD3OD, 300 MHz) δ (ppm): 7.87-7.81 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 5.84-5.71 (m, 1H), 5.43-5.27 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 1H), 2.59 (s, 6H), 2.39 (m, 2H). LCMS (ES. m/z): 549 $[M+H]^+$.

[0889] **화합물 44** (*R*)-5-클로로-*N*-(4-(4-((3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2-플루오로벤젠설포나미드



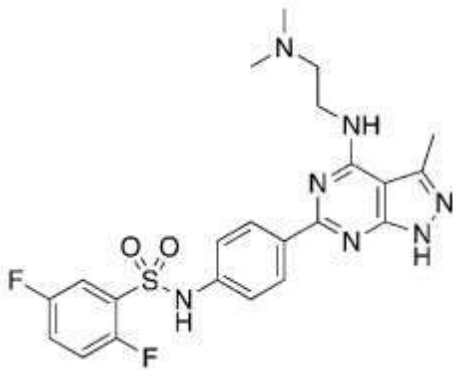
[0890]

[0891]

이 화합물을 실시예 29에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색의 TFA 염 (4.8 mg, 5%)으로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 8.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 5.99-5.96 (m, 1H), 3.28-2.85 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.39-2.01 (m, 2H). LCMS (ES. m/z): 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0892]

화합물 45 *N*-(4-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2,5-디플루오로벤젠설포나미드



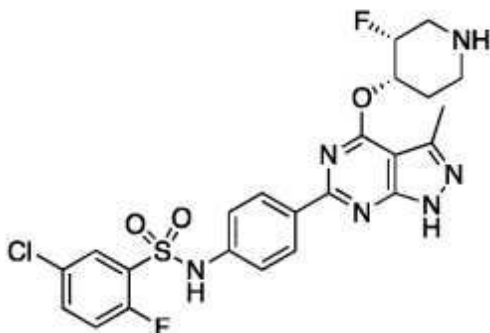
[0893]

[0894]

이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색의 TFA 염 (21.5 mg, 22%)으로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.15 (s, 1H), 11.1 (s, 1H), 9.41-9.25 (m, 1H), 8.26 (d, $J=8.60$ Hz, 2H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.60$ Hz, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.10 (s, 6H). LCMS (ES. m/z): 488.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0895]

화합물 46 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4-(((3*R*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드



[0896]

[0897]

무수 DMF (2 mL) 중의 4,6-디클로로-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘 (200 mg, 0.984 mmol) 및 *tert*-부틸 (3*R*,4*S*)-3-플루오로-4-히드록시피페리딘-1-카복실레이트 (218 mg, 0.984 mmol)의 용액에 NaH (60 mg, 1.476 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 유기층을 H_2O (10 mL)로 후처리하고, DCM (15

mL)으로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공에서 증발시켜, 미정제물 tert-부틸 (3R,4S)-4-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (160 mg, 85% 순도, 백색 고체)를 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 386 [M+H]⁺.

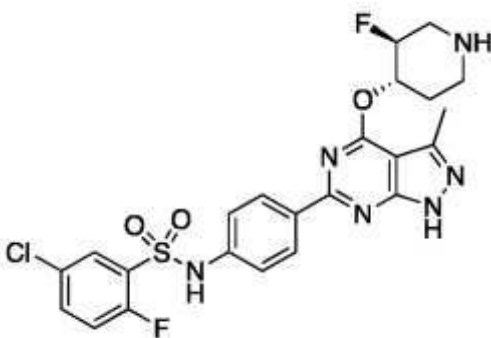
[0898] (i) tert-부틸 (3R,4S)-4-((6-(4-((5-클로로-2-플루오로페닐)설폰아미도)페닐)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트

[0899] 1.4-디옥산 (12 mL) 및 H₂O (3 mL) 중의 tert-부틸 (3R,4S)-4-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (160 mg, 0.43 mmol, 1.0 당량), Pd(dppf)Cl₂ (63.4 mg, 0.09 mmol, 0.2 당량) 및 Cs₂CO₃ (212 mg, 0.65 mmol, 1.5 당량)의 용액에, 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)벤젠설폰아미드 (196 mg, 0.48 mmol, 1.1 당량)를 질소 분위기 하에서, 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 3회 퍼징하고, 100℃에서 16시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 수성 1 N HCl을 이용하여 pH 7~8로 중화하고, DCM (3*20 mL)으로 세척하였다. 합친 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여, 미정제물을 수득하였다. 이어서, 미정제물을 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼; 이동상, 수 중 MeCN, 18분 이내 10% → 36% 구배; 검출기, UV 254 nm)로 정제하여, 원하는 생성물 (130 mg, 48% 순도, 연갈색 고체)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 635 [M+H]⁺

[0900] (ii) 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4-((3R,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설폰아미드 트리플루오로아세트산

[0901] ACN (2 mL) 중의 tert-부틸 (3R,4S)-4-((6-(4-((5-클로로-2-플루오로페닐)설폰아미도)페닐)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (130 mg, 0.204 mmol)의 용액에 CF₃COOH (2 mL)를 25℃에서 첨가하고, 10시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하여 미정제물을 수득하였다. 이어서, 미정제물을 역상 크로마토그래피 (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 9분 이내 20% B → 50% B, 50% B; 파장: 254 nm; RT1(분): 7.38; 실행 횟수: 0)로 정제하여, 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4-((3R,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설폰아미드 트리플루오로아세트산 (55.8 mg, 99.5% 순도, 백색 고체)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 535 [M-TFA+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.56 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 2H), 7.93 - 7.72 (m, 2H), 7.53 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 6.07 - 5.71 (m, 1H), 5.38 (d, J = 48.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.47 (m, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 4H), 2.58(s, 3H), 2.26 (td, J = 15.9, 15.0, 4.8 Hz, 2H).

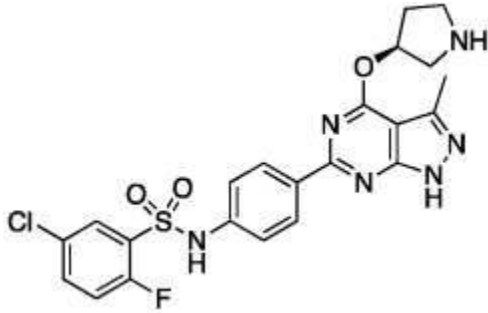
[0902] **화합물 47** 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4-((3S,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설폰아미드



[0903] 이 화합물을 실시예 46에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 얻은 분홍색 TFA 염 (66.5 mg, 95.8% 순도)으로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 535 [M-TFA+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.56 (s, 1H), 8.39 - 8.28 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 8.8, 4.2, 2.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 5.95 - 5.82 (m, 1H), 5.30 - 5.02 (m, 1H), 3.69 - 3.49 (m, 2H), 3.27 (d, J = 11.7 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (s, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H).

[0905] **화합물 48** 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(3-메틸-4-[(3S)-피롤리딘-3-일oxy]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)

페닐)벤젠설폰아미드



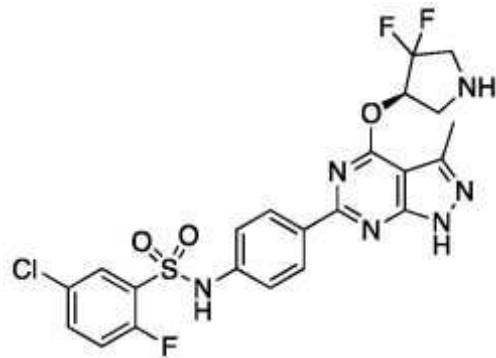
[0906]

[0907]

이 화합물을 실시예 47에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색의 TFA 염 (19.5 mg, 21%)으로 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 503 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 8.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 3H), 6.11(d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 5H).

[0908]

화합물 49 5-클로로-N-(4-{4-[(4,4-디플루오로피롤리딘-3-일)옥시]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐)-2-플루오로벤젠설폰아미드



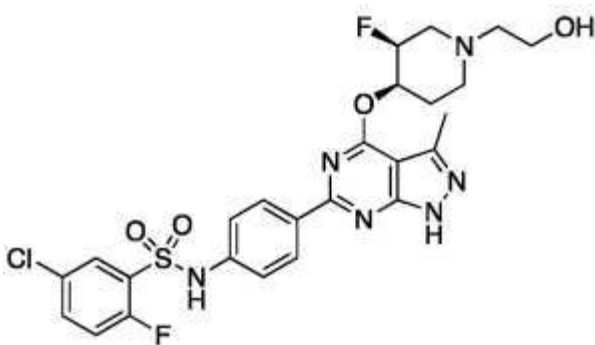
[0909]

[0910]

이 화합물을 실시예 47에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 희백색의 TFA 염 (12.2 mg, 98.4% 순도)으로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 539 [M-TFA+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.67 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.47 - 8.31 (m, 2H), 7.98 - 7.73 (m, 2H), 7.53 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 2H), 6.34 - 6.07 (m, 1H), 4.15 - 3.87 (m, 3H), 3.78 (dt, J = 13.5, 2.8 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H).

[0911]

화합물 50 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-{[(3S,4R)-3-플루오로-1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-일]옥시}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]벤젠설폰아미드



[0912]

[0913]

[0914]

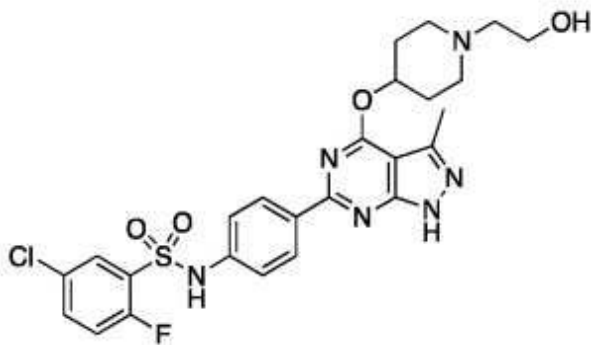
(i) 2-[(3S,4R)-4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-3-플루오로피페리딘-1-일]에탄올 무수 DMF (2 mL) 중의 (3S,4R)-4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-3-플루오로피페리딘 (150 mg, 0.499 mmol, 1.0 당량) 및 2-브로모에탄올 (311 mg, 2.495 mmol, 5.0 당량)의 용액에 DIEA (257

mg, 1.996 mmol, 4.0 당량)를 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 유기층을 H₂O (20 mL)로 후처리하고, DCM (20 mL)으로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상으로 건조하고, 진공에서 증발시켜 미정제물을 수득하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, 실리카 겔; 이동상, 수 중 MeCN, 18분 이내 10% → 35% 구배; 검출기, UV 254 nm 및 정제된 생성물 (120 mg, 93% 순도, 백색 고체)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 330 [M+H]⁺.

[0915] (ii) 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-((3S,4R)-3-플루오로-1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]벤젠설폰아미드

[0916] 1.4-디옥산 (8 mL) 및 H₂O (2 mL) 중의 2-((3S,4R)-4-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로피페리딘-1-일)에탄올 (120 mg, 0.338 mmol, 1.0 당량), Pd(dppf)Cl₂ (49.5 mg, 0.068 mmol, 0.2 당량) 및 Cs₂CO₃ (165 mg, 0.51 mmol, 1.5 당량)의 용액에, 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)벤젠설폰아미드 (170 mg, 0.37 mmol, 1.1 당량)를 질소 분위기 하에서, 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 3회 퍼징하고, 100°C에서 16시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 포화 수성 1 N HCl을 이용하여 pH 7~8로 중화하고, DCM (3*20 mL)으로 세척하였다. 합친 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여, 미정제물을 수득하였다. 이어서, 미정제물을 역상 크로마토그래피 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30*150 mm 5 um, n; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 13분 이내 18% B → 28% B, 28% B; 파장: 254 nm; RT1(분): 11.52; 실행 횟수: 0)로 정제하여, 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-((3S,4R)-3-플루오로-1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]벤젠설폰아미드; 트리플루오로아세트산 (34.6 mg, 99.5% 순도, 황색 고체)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 579 [M-TFA+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.46 - 8.34 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.9, 4.2, 2.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 5.97 (dt, J = 27.9, 7.9 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 48.0 Hz, 1H), 4.22 - 3.40 (m, 8H), 2.65 (s, 3H), 2.54 (d, J = 7.7 Hz, 2H).

[0917] **화합물 51** 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-([1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-일]옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]벤젠설폰아미드



[0918] (i) tert-부톡시[4-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-일]메탄올

[0920] 무수 DMF (2 mL) 중의 4,6-디클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (300 mg, 1.404 mmol, 1.0 당량) 및 tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (339 mg, 1.685 mmol, 1.2 당량)의 용액에 NaH (84.22 mg, 2.106 mmol, 3.0 당량)를 0°C에서 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 유기층을 H₂O (10 mL)로 후처리하고, DCM (15 mL)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 진공에서 증발시켜, tert-부톡시[4-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-일]메탄올의 미정제물 (230 mg, 75% 순도, 오렌지색 오일)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 368 [M+H]⁺.

[0921] (ii) 4-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘

[0922] ACN (3 mL) 중의 tert-부틸 4-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (230 mg, 0.470 mmol, 1.0 당량)의 용액에, CF₃COOH(3 mL)를 첨가하고, 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하여 미정제물을 수득하였다. 이어서, 미정제물을 하기의 조건: C18 컬럼; 이

동상, 수 중 MeCN, 15분 이내 10% → 35% 구배; 검출기, UV 254 nm로, 역상 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물 (150 mg, 90% 순도, 백색 고체)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 268 [M+H]⁺.

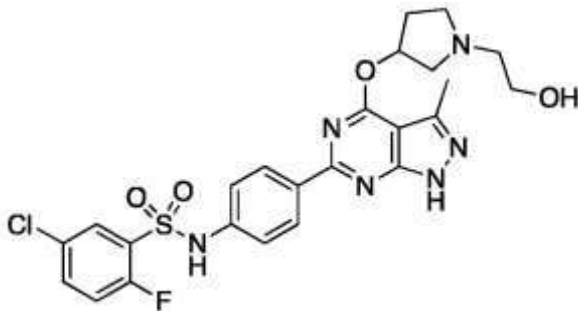
[0923] (iii) 2-[4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]에탄올

[0924] 무수 DMF (2 mL) 중의 4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)피페리딘 (150 mg, 0.504 mmol, 1.0 당량) 및 2-브로모에탄올 (315 mg, 2.520 mmol, 5.0 당량)의 용액에 DIEA (260 mg, 2.016 mmol, 4.0 당량)를 첨가하고, 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 유기층을 H₂O (20 mL)로 후처리하고, DCM (20 mL)으로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상으로 건조하고, 진공에서 증발시켜 미정제물을 수득하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, 실리카 겔; 이동상, 수 중 MeCN, 15분 이내 10% → 37% 구배; 검출기, UV 254 nm로 정제하고, 정제된 생성물 (130 mg, 94% 순도, 백색 고체)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 312 [M+H]⁺.

[0925] (iv) 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-{{1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-일}옥시}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐]벤젠설포나미드

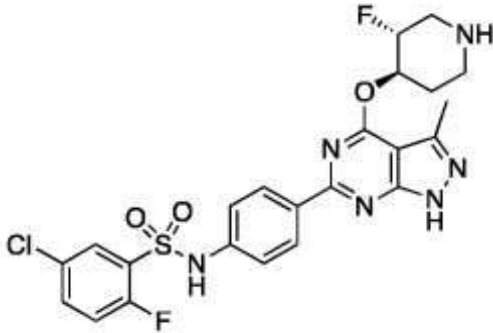
[0926] 1.4-디옥산 (8 mL) 및 H₂O (2 mL) 중의 2-[4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]에탄올 (130 mg, 0.392 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (57.3 mg, 0.078 mmol) 및 Cs₂CO₃ (127.7 mg, 0.392 mmol)의 용액에, 보론산 (233 mg, 0.51 mmol, 1.3 당량)을 질소 분위기 하에서 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 3회 퍼징하고, 100°C에서 16시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 수성 1 N HCl을 이용하여 pH 7-8로 중화하고, DCM (3*20 mL)으로써 세척하였다. 합친 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여, 미정제물을 수득하였다. 이어서, 미정제물을 역상 크로마토그래피 (컬럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05%TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 16분 이내 20% B → 25% B, 25% B; 파장: 254 nm; RT1(분): 12.55;)로 정제하여, 원하는 생성물 (39.9 mg, 99.9% 순도, 백색 고체)을 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 561 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.43 - 8.32 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 14.3, 8.8 Hz, 3H), 5.98 - 5.57 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 6.3, 4.0 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 43.1, 12.8 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.70 - 2.12 (m, 7H).

[0927] **화합물 52** 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-{{1-(2-히드록시에틸)피페리딘-3-일}옥시}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐]벤젠설포나미드



[0928] 이 화합물을 실시예 51에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색의 유리 염기 (9.1 mg, 99.3% 순도, 백색 고체)로 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 547 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.42 (s, 1H), 8.34 - 8.21 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.46 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 5.73 (td, J = 6.8, 3.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.52 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.16 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.64 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 4H), 2.09 - 1.92 (m, 1H).

[0930] **화합물 53** 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-{{(3R,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일}옥시}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐]벤젠설포나미드



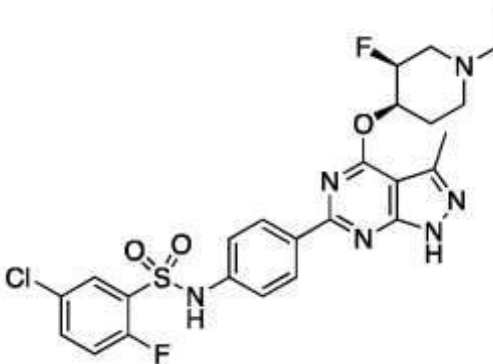
[0931]

[0932]

이 화합물을 실시예 47에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색의 TFA 염 (16.8 mg, 54%)으로 서 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 535 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (ppm): 13.55 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.89-7.78(m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.26-5.09 (m, 1H), 3.70-3.27 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 2.14-2.08 (m, 1H).

[0933]

화합물 54 5-클로로-N-[4-(4-((3S,4R)-1-에틸-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2-플루오로벤젠설포나미드



[0934]

[0935]

(i) tert-부틸 (3S,4R)-4-([6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]옥시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트

[0936]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4,6-디클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (300.00 mg, 1.478 mmol, 1.00 당량), THF (15.00 mL), tert-부틸 (3S,4R)-3-플루오로-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (323.98 mg, 1.478 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 0°C에서 NaH (177.30 mg, 4.433 mmol, 3 당량, 60%)를 첨가하였다. 생성된 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하였다. 고체를 에틸 에테르로 세척하였다. 고체를 여과로써 수집하였다. 그 결과, 280 mg (44.20%)의 tert-부틸 (3S,4R)-4-([6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]옥시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES. m/z): 386 [M+H]⁺.

[0937]

(ii) (3S,4R)-4-([6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]옥시)-3-플루오로피페리딘 히드로클로라이드

[0938]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에, tert-부틸 (3S,4R)-4-([6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]옥시)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (280.00 mg, 0.726 mmol, 1.00 당량), DCM (6.00 mL), HCl (1,4-디옥산 중 4 M) (6.00 mL, 105.105 mmol, 115.86 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하였다. 그 결과, 200 mg (76.99%)의 원하는 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 286 [M+H]⁺.

[0939]

(iii) (3S,4R)-4-([6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]옥시)-1-에틸-3-플루오로피페리딘

[0940]

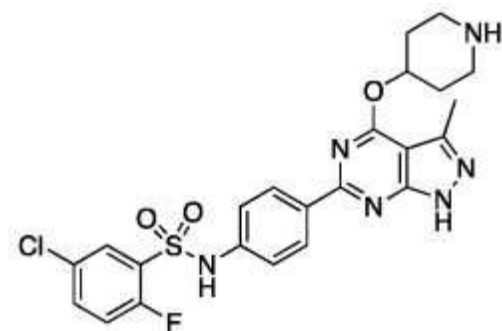
(3S,4R)-4-([6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]옥시)-3-플루오로피페리딘 히드로클로라이드 (180 mg, 0.559 mmol, 1.00 당량), MeOH (6 mL, 148.193 mmol, 265.24 당량), 아세트알데히드 (49.23 mg, 1.118 mmol, 2 당량), AcOH (33.55 mg, 0.559 mmol, 1.00 당량), H₂O (0.5 mL, 27.754 mmol, 49.68 당량) 용액

을 실온에서 30분 동안 교반하였다. NaBH₃CN (70.22 mg, 1.118 mmol, 2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 60℃에서 교반하였다. 이어서, 첨가된 NaBH₃CN (70.22 mg, 1.118 mmol, 2 당량)를 16시간 동안 60℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되도록 하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 × 30 mL)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상 건조하였다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 15:1)로써 정제하여, 원하는 생성물 (100 mg, 51.34%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 314 [M+H]⁺.

[0941] (iv) 5-클로로-N-[4-(4-((3S,4R)-1-에틸-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2-플루오로벤젠설포나미드

[0942] 디옥산 (4 mL, 47.216 mmol, 148.15 당량), H₂O (1 mL, 55.508 mmol, 174.16 당량) 중의 (3S,4R)-4-((6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)옥시)-1-에틸-3-플루오로피페리딘 (100 mg, 0.319 mmol, 1.00 당량), 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]벤젠설포나미드 (144.33 mg, 0.351 mmol, 1.1 당량), Pd(dppf)Cl₂ (46.64 mg, 0.064 mmol, 0.2 당량), Cs₂CO₃ (155.77 mg, 0.479 mmol, 1.5 당량) 및 Cs₂CO₃ (155.77 mg, 0.479 mmol, 1.5 당량)의 용액을 16시간 동안 100℃에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되도록 하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 고체를 하기의 조건 (컬럼, C18 (40 g); 이동상 A: 물-10 mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세트니트릴; 유량: 40 mL/분; 구배 60 B → 65 B; 254 nm)으로 플래쉬로써 정제하였다. 이어서, 미정제 생성물을 하기의 조건 (컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30×150 mm 5 um, n; 이동상 A: 물 (0.05%TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 9분 이내 20% B → 35% B, 35% B; 파장: 254 nm; RT1(분): 7.48;)으로, Prep-HPLC로 정제하여, 원하는 생성물 (19.3 mg, 8.91%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 563 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 Mhz) δ (ppm): 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.23-6.46 (m, 3H), 4.92-5.13 (m, 1H), 4.76-4.60 (m, 1H), 3.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.26-3.02 (m, 5H), 1.79-1.64 (m, 5H), 0.66-0.61 (m, 3H).

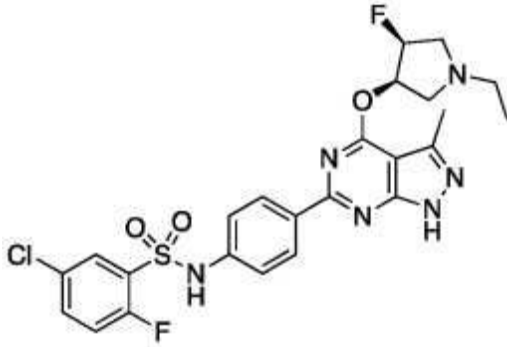
[0943] **화합물 55** 5-클로로-2-플루오로-N-{4-[3-메틸-4-(피페리딘-4-일옥시)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐}벤젠설포나미드



[0944]

[0945] 이 화합물을 실시예 47에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색의 TFA 염 (3.4 mg, 8.29%)으로서 수득하였다. LCMS(ES. m/z): 517 [M+H]⁺. ¹H-NMR (300 Mhz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.49 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.67-8.41 (m, 2H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.74-5.71 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.13-2.25 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H).

[0946] **화합물 56** 5-클로로-N-[4-(4-((3R,4S)-1-에틸-4-플루오로피롤리딘-3-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2-플루오로벤젠설포나미드



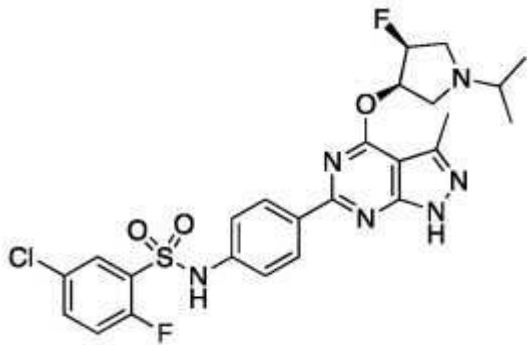
[0947]

[0948]

이 화합물을 실시예 47에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 희백색의 TFA 염 (20.9 mg, 9.41% 순도)으로서 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 549 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 8.40-8.37 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 3H), 6.16-6.10 (m, 1H), 5.85-5.68 (m, 1H), 3.65-4.23 (m, 4H), 3.48-3.41 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.44-1.39 (m, 3H).

[0949]

화합물 57 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-[(3R,4S)-4-플루오로-1-이소프로필피롤리딘-3-일]옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐]벤젠설포나미드



[0950]

[0951]

(i) (3R,4S)-3-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-4-플루오로-1-이소프로필피롤리딘

[0952]

MeOH (10.00 mL, 246.97 mmol, 380.54 당량) 중의 (3R,4S)-3-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-4-플루오로피롤리딘 히드록로라이드 (200 mg, 0.649 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 아세톤 (376.97 mg, 6.490 mmol, 10 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 30분간 교반하였다. NaBH₃CN (81.58 mg, 1.298 mmol, 2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기의 조건 (컬럼, C18 (80 g); 이동상 A: 물-10 mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세트ونی트릴; 유량: 50 mL/분; 구배 48 B → 60 B; 254 nm)으로 플래쉬에 의해 정제하여, 원하는 생성물 (120 mg, 53.03%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 314 [M+H]⁺.

[0953]

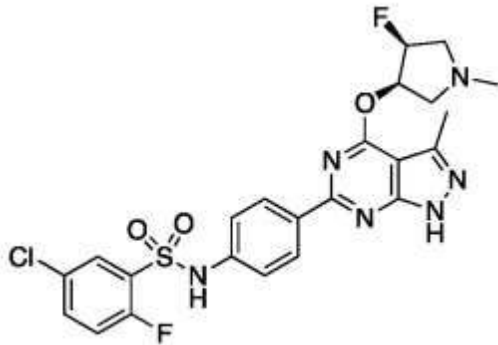
(ii) 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-[(3R,4S)-4-플루오로-1-이소프로필피롤리딘-3-일]옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐]벤젠설포나미드

[0954]

디옥산 (2.40 mL, 28.295 mmol, 74.07 당량), H₂O (0.60 mL, 33.265 mmol, 87.08 당량) 중의 (3R,4S)-3-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-4-플루오로-1-이소프로필피롤리딘 (120 mg, 0.382 mmol, 1.00 당량), 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]벤젠설포나미드 (173.20 mg, 0.420 mmol, 1.1 당량), Pd(dppf)Cl₂ (55.97 mg, 0.076 mmol, 0.2 당량) 및 Cs₂CO₃ (186.92 mg, 0.573 mmol, 1.5 당량)의 용액을 16시간 동안 질소 분위기 하에서 100°C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 고체를 하기의 조건 (컬럼, C18 (80 g); 이동상 A: 물-10 mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세트ونی트릴; 유량: 50 mL/분; 구배: 65 B → 72 B; 254 nm)으로 플래쉬로써 정제하였다. 미정제 생성물을 하기의 조건 (컬럼: Kinetex EVO C18 컬럼, 30×150, 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05%TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 9분 이내 20% B → 40% B, 40% B; 파장: 254 nm; RT1(분): 6.78; 실행 횟수: 0)으로, Prep-HPLC 정제하여, (26.1 mg, 10.00%)를 희백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 563 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CD₃OD,

300 MHz) δ (ppm): 8.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 6.13-6.08 (m, 1H), 5.84-5.66 (m, 1H), 4.07-3.59 (m, 5H), 2.59 (s, 3H), 1.47-1.44 (m, 6H).

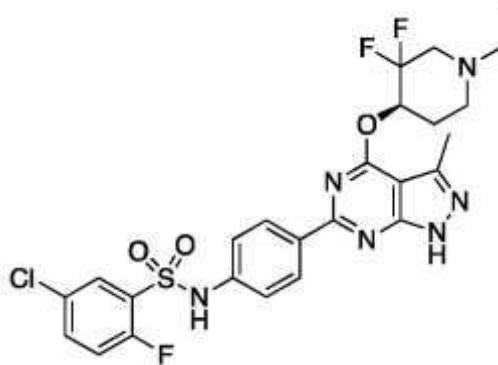
[0955] **화합물 58** 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-((3R,4S)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]벤젠설포나미드



[0956]

[0957] 이 화합물을 실시예 57에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 희백색 TFA 염 (14.3 mg, Y=6.95%)으로 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 535 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 3H), 6.18-6.08 (m, 1H), 5.86-5.68 (m, 1H), 4.13-3.52 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

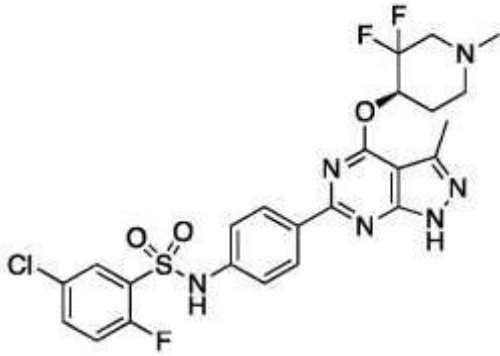
[0958] **화합물 59** 5-클로로-N-[4-(4-((4R)-1-에틸-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2-플루오로벤젠설포나미드



[0959]

[0960] 이 화합물을 실시예 57에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색의 TFA 염 (29.9 mg, Y=10.92%)으로서 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 581 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 6.22-6.15 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.54-3.36 (m, 4H), 2.62-2.51 (m, 5H), 1.46-1.41 (m, 3H).

[0961] **화합물 60** 5-클로로-N-[4-(4-((4R)-3,3-디플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2-플루오로벤젠설포나미드



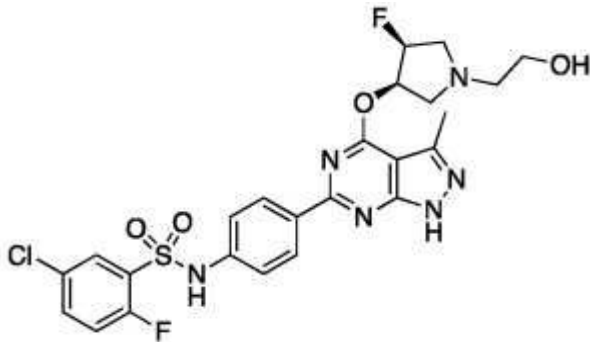
[0962]

[0963]

이 화합물을 실시예 57에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 TFA 염 (16.3 mg, 12.55%)으로서 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 567 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 8.39-8.36 (m, 2H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 6.19-6.12 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.62-2.52 (m, 5H).

[0964]

화합물 61 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-((3R,4S)-4-플루오로-1-(2-히드록시에틸)피롤리딘-3-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]벤젠설포나미드



[0965]

[0966]

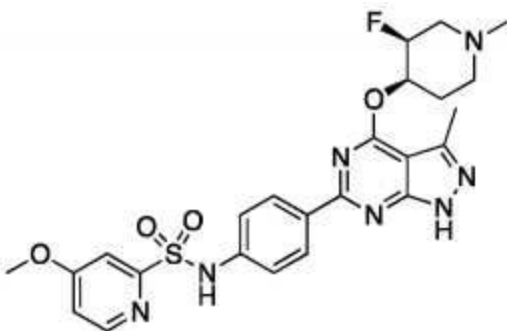
이 화합물을 실시예 50에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 TFA 염 (12.7 mg, 7.22%)으로서 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 565 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 6.13-6.08 (m, 1H), 5.82-5.69 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.93-3.78 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 2H), 2.61 (s, 3H).

[0967]

화합물

62

N-[4-(4-((3S,4R)-3-플루오로-1-메틸피롤리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-4-메톡시피리딘-2-설포나미드



[0968]

[0969]

이 화합물을 실시예 57에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 및 TFA 염 (52.2 mg, 26.58%)으로서 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (ppm): 10.92 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 3H), 5.67-5.94 (m, 1H), 5.53-5.37 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76-3.42 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.48-2.19 (m, 2H).

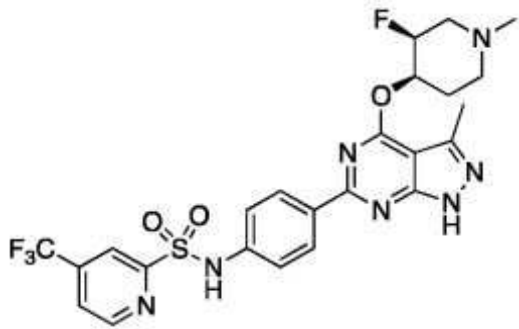
LCMS (ES. m/z): 528 [M+H]⁺.

[0970]

화합물

63

N-[4-(4-((3*S*,4*R*)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐]-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설포나미드



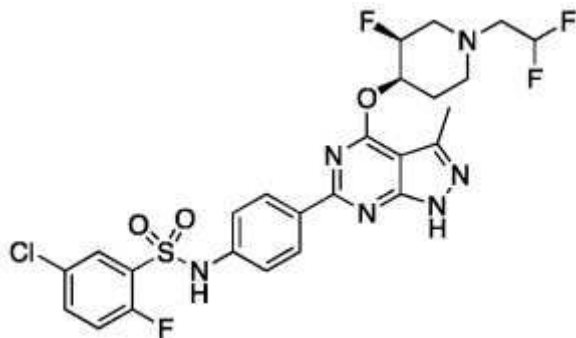
[0971]

[0972]

이 화합물을 실시예 57에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 및 TFA 염 (34.1 mg, 16.5%)으로서 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 13.56 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.34-8.12 (m, 4H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.62-5.97 (m, 1H), 5.53-5.29 (m, 1H), 3.92-3.43 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.47-2.23 (m, 2H). LCMS (ES. m/z): 566 [M+H]⁺.

[0973]

화합물 64 5-클로로-N-[4-(4-((3*S*,4*R*)-1-(2,2-디플루오로에틸)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐]-2-플루오로벤젠설포나미드



[0974]

[0975]

(i) (3*S*,4*R*)-3-플루오로피페리딘-4-올 히드로클로라이드

[0976]

DCM (15 mL, 235.951 mmol, 51.73 당량) 중의 *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-3-플루오로-4-히드록시피페리딘-1-카복실레이트 (1.00 g, 4.561 mmol, 1.00 당량)의 용액에, HCl (1,4-디옥산 중 4 M) (15 mL, 416.667 mmol, 91.36 당량)을 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 그 결과, (3*S*,4*R*)-3-플루오로피페리딘-4-올 히드로클로라이드 (700 mg, 88.77%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 120 [M+H-Cl]⁺.

[0977]

(ii) (3*S*,4*R*)-1-(2,2-디플루오로에틸)-3-플루오로피페리딘-4-올

[0978]

(3*S*,4*R*)-3-플루오로피페리딘-4-올 히드로클로라이드 (680.94 mg, 4.376 mmol, 1.4 당량), 1,1-디플루오로-2-요오도에탄 (600 mg, 3.126 mmol, 1.00 당량) 및 NaHCO₃ (787.8 mg, 9.378 mmol, 3.00 당량)의 EtOH (20 mL, 344.271 mmol, 110.1 당량)의 용액을 36시간 동안 80°C에서 교반하였다. 용액을 여과에 의해 수집하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 DCM/MeOH (98%/ 2%)로부터 재결정화하여, (3*S*,4*R*)-1-(2,2-디플루오로에틸)-3-플루오로피페리딘-4-올 (30 mg, 4.72%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 184 [M+H]⁺.

[0979]

(iii) (3*S*,4*R*)-4-((6-클로로-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-일)옥시)-1-(2,2-디플루오로에틸)-3-플루오로피페리딘

[0980]

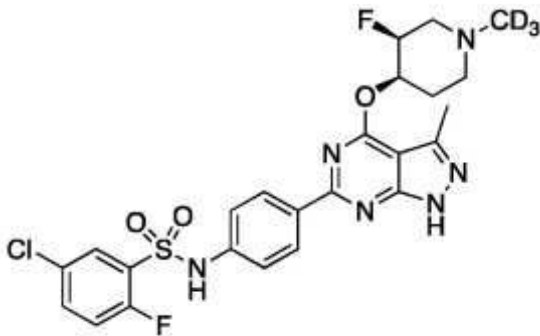
THF (4.00 mL, 51.7 mmol, 315.6 당량) 중의 (3*S*,4*R*)-1-(2,2-디플루오로에틸)-3-플루오로피페리딘-4-올 (30.0

mg, 0.164 mmol, 1.00 당량)의 용액에, NaH (26.20 mg, 0.66 mmol, 4.00 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 30분간 교반하였다. 4,6-디클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (36.58 mg, 0.180 mmol, 1.10 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고, 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 × 30 mL)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상 건조하였다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 고체를 하기 조건 (컬럼, C18 구형 20-35 um 100A (40 g); 이동상 A: 물-10 mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세트니트릴; 유량: 35 mL/분; 구배: 56 B → 67 B; 254 nm)으로, 플래쉬 Prep-HPLC로 정제하여, (3*S*,4*R*)-4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-1-(2,2-디플루오로에틸)-3-플루오로피페리딘 (20 mg, 31.42%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES. m/z): 350 [M+H]⁺.

[0981] (iv) 5-클로로-N-[4-(4-({(3*S*,4*R*)-1-(2,2-디플루오로에틸)-3-플루오로피페리딘-4-일}옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2-플루오로벤젠설폰아미드

[0982] 1,4-디옥산 (3.00 mL, 34.05 mmol, 397.0 당량), H₂O (0.75 mL, 41.63 mmol, 485.34 당량) 중의 (3*S*,4*R*)-4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-1-(2,2-디플루오로에틸)-3-플루오로피페리딘 (30 mg, 0.086 mmol, 1.00 당량), 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]벤젠설폰아미드 (38.84 mg, 0.095 mmol, 1.10 당량), Pd(dppf)Cl₂ (12.55 mg, 0.017 mmol, 0.2 당량) 및 Cs₂CO₃ (41.92 mg, 0.129 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 16시간 동안 100℃에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 고체를 하기 조건 (컬럼, C18 구형 20-35 um 100A (40 g); 이동상 A: 물-10 mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세트니트릴; 유량: 35 mL/분; 구배: 60 B → 68 B; 254 nm)으로, 플래쉬 Prep-HPLC로 정제하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기의 조건 (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30×150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 이내 34% B → 55% B, 55% B; 파장: 254 nm; RT1(분): 6.58;)으로 정제하여, 5-클로로-N-[4-(4-({(3*S*,4*R*)-1-(2,2-디플루오로에틸)-3-플루오로피페리딘-4-일}옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2-플루오로벤젠설폰아미드; 트리플루오로아세트산 (8.6 mg, 13.71%)을 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 11.14 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89-7.77 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.03-6.49 (m, 1H), 5.83-5.75 (m, 1H), 5.14-4.92(m, 1H), 3.25-2.73 (m, 6H), 2.59 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 2H). LCMS (ES. m/z): 599 [M+H]⁺.

[0983] **화합물 65** 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-플루오로-1-(메틸-*d*₃)피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설폰아미드



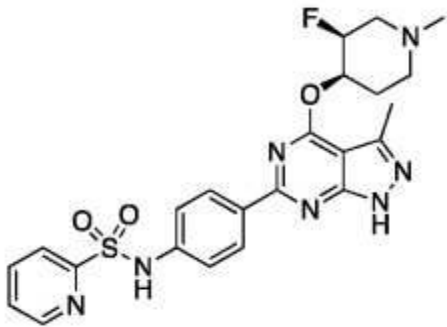
[0984] (i) 6-클로로-4-(((3*S*,4*R*)-3-플루오로-1-(메틸-*d*₃)피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

[0985] (3*S*,4*R*)-4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-3-플루오로피페리딘 히드로클로라이드 (300 mg, 0.931 mmol, 1.00 당량), CD₃I (134.98 mg, 0.931 mmol, 1 당량), DIEA (361 mg, 2.79 mmol, 3.00 당량)의 DMF (8.00 mL, 103.4 mmol, 111.0 당량)중의 용액을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 × 40 mL)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 고체를 하기의 조건 (컬럼, C18 구형 20-35 um 100A (120 g); 이동상A: 물-10 mM NH₄HCO₃, 이동상B: 아세트니트릴; 유량: 50 mL/분; 구배: 49 B → 68 B; 254 nm)으로, 플래쉬 Prep-HPLC로 정제하여, 6-클로로-4-(((3*S*,4*R*)-3-플루오로-1-(메틸-*d*₃)피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (120 mg, 38.31%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES. m/z): 303 [M+H]⁺.

[0987] (ii) 5-클로로-2-플루오로-N-(4-(4-(((3S,4R)-3-플루오로-1-(메틸-d3)피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드

[0988] (3S,4R)-4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-3-플루오로-1-(2H3)메틸피페리딘 (120 mg, 0.396 mmol, 1.00 당량), 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]벤젠설포나미드 (179.5 mg, 0.436 mmol, 1.10 당량), Pd(dppf)Cl₂ (58.00 mg, 0.079 mmol, 0.2 당량) 및 Cs₂CO₃ (193.7 mg, 0.59 mmol, 1.50 당량)의 1,4-디옥산 (4 mL) 및 물 (1 ml)의 혼합물을 16시간 동안 100°C에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 고체를 하기 조건 (컬럼, C18 구형 20-35 μm 100A (80 g); 이동상 A: 물-10 mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 40 mL/분; 구배: 40 B → 51 B; 254 nm)으로, 플래쉬 Prep-HPLC로 정제하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기의 조건 (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30×150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 이내 23% B → 43% B, 43% B; 파장: 254 nm; RT1(분): 4.93)으로, Prep-HPLC로 정제하여, 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-((3S,4R)-3-플루오로-1-(2H3)메틸피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]벤젠설포나미드; 트리플루오로아세트산 (21.4 mg, 7.79%)을 희박색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 Mhz) δ (ppm): 11.18 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.95-7.78 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.82-5.70 (m, 1H), 5.53-5.28 (m, 1H), 3.92-3.43 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.45-2.19 (m, 2H). LCMS(ES. m/z): 552 [M+H]⁺.

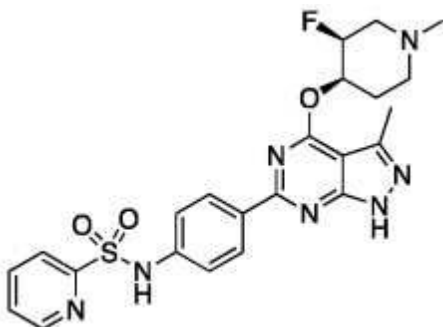
[0989] **화합물** 66
N-[4-(4-((3S,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]피리딘-2-설포나미드



[0990]

[0991] 이 화합물을 실시예 57에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 및 유리 염기로서 수득하였다(4.6 mg, 9.10%). ¹H NMR (300 Mhz, DMSO-d₆) δ 13.54 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.72 (dt, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.33 - 8.22 (m, 2H), 8.20 - 7.96 (m, 2H), 7.67 (ddd, J = 7.2, 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 3H), 7.04 (d, J = 51.1 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.40 (d, J = 48.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.36 - 2.15 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 498[M+H]⁺,

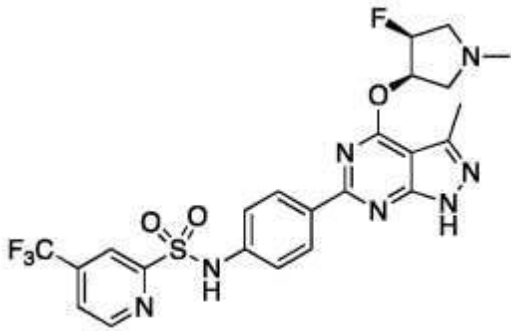
[0992] **화합물** 67
N-[4-(4-((3S,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]피리딘-2-설포나미드



[0993]

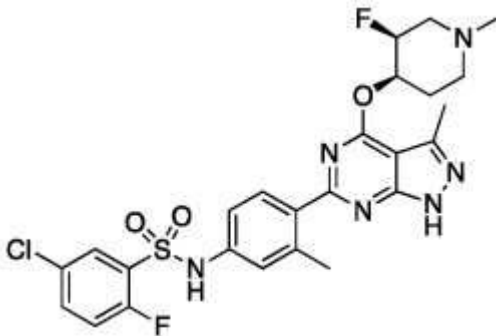
[0994] 이 화합물을 실시예 57에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 고체 및 TFA 염 (4.6 mg, 9.10%)으로서 수득하였다. ¹H NMR (300 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 13.54 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.72 (dt, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.33 - 8.22 (m, 2H), 8.20 - 7.96 (m, 2H), 7.67 (ddd, J = 7.2, 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 3H), 7.04 (d, J = 51.1 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.40 (d, J = 48.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.36 - 2.15 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 498[M+H]⁺.

[0995] **화합물** 67
N-[4-(4-{{(3*R*,4*S*)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일}옥시}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐]-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설폰아미드



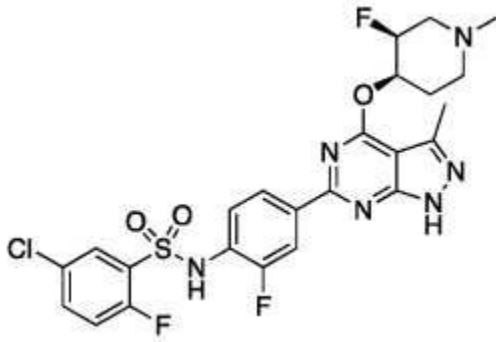
[0996] 이 화합물을 실시예 57에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 및 TFA 염 (47.7 mg, 20.44%)으로서 수득하였다. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 Mhz) δ (ppm): 8.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.17-6.09 (m, 1H), 5.85-5.68 (m, 1H), 4.11-3.97 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.60 (s, 3H). LCMS (ES, m/z): 552 [M+H]⁺.

[0998] **화합물 68** 5-클로로-2-플루오로-*N*-[4-(4-{{(3*S*,4*R*)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일}옥시}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-3-메틸페닐]벤젠설폰아미드



[0999] 이 화합물을 실시예 57에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 및 TFA 염 (24.4 mg, 10.78%)으로서 수득하였다. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 Mhz) δ (ppm): 7.87-7.81 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 5.85-5.64 (m, 1H), 5.48-5.22 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.69-3.48 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.53-2.38 (m, 2H). LCMS (ES, m/z): 563 [M+H]⁺.

[1001] **화합물 69** 5-클로로-2-플루오로-*N*-[2-플루오로-4-(4-{{(3*S*,4*R*)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일}옥시}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐]벤젠설폰아미드



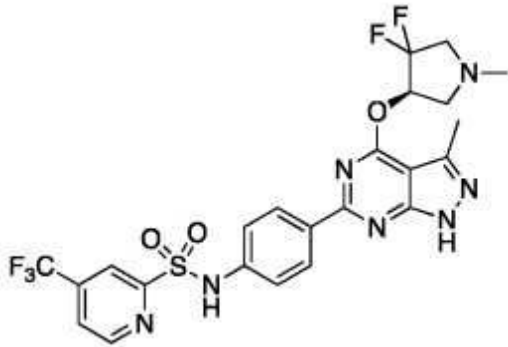
[1002]

[1003]

이 화합물을 실시예 57에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체 및 TFA 염 (23.5 mg, 17.17%)으로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 8.26(d, J=8.4 Hz, 1h), 8.16-8.12(dd, J=1.8&11.7 Hz, 1H), 7.81-7.78 (dd, J=2.7&6 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.59-7.54 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.35-7.29 (t, J=9.3 Hz, 1H), 5.95-5.78(m, 1H), 5.43(d, J=47.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.79-3.59 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.53-2.42 (m, 2H). LCMS (ES. m/z): 567 [M+H]⁺.

[1004]

화합물 70 N-[4-(4-((3R)-4,4-디플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설포나미드



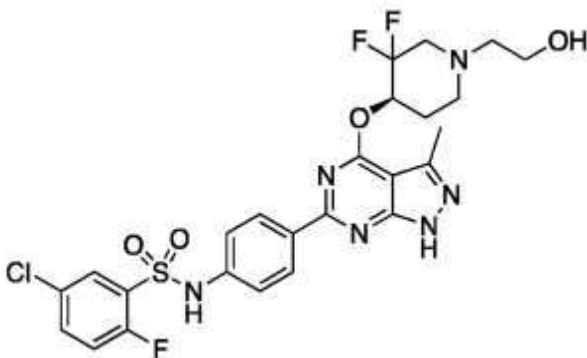
[1005]

[1006]

이 화합물을 실시예 57에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 및 TFA 염 (6.3 mg, 5.49%)으로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.90 - 7.89 (m, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 2H), 6.19 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.12(m, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 570[M+H]⁺.

[1007]

화합물 71 5-클로로-N-[4-(4-((4R)-3,3-디플루오로-1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-일)옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2-플루오로벤젠설포나미드



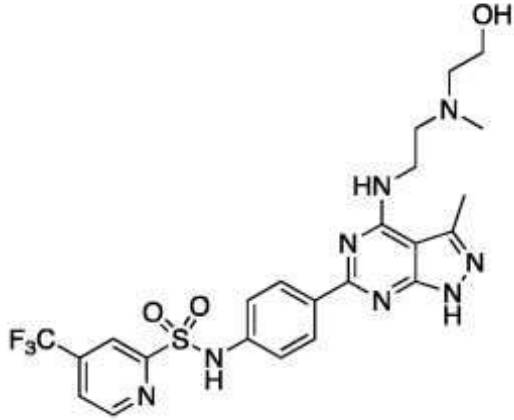
[1008]

[1009]

이 화합물을 실시예 51에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 및 TFA 염 (18.7 mg, 21.5%)으로서 백색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ (ppm): 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92-7.74 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.98-5.95 (m, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H),

4.40-4.27 (m, 2H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.24-2.77 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 1H). LCMS (ES. m/z): 597 [M+H].

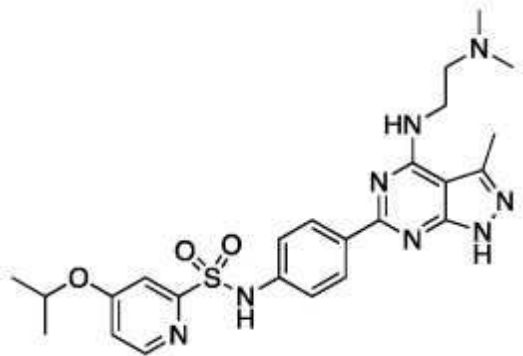
[1010] **화합물 72** *N*-{4-[4-({2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐}-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설폰아미드



[1011]

[1012] 이 화합물을 실시예 51에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체 및 TFA 염(34.5 mg, 17.58%)으로서 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 12.95 (s, 1H), 9.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 8.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). LCMS (ES. m/z): 551 [M+H].

[1013] **화합물 73** *N*-[4-(4-({2-(디메틸아미노)에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-4-이소프로폭시피리딘-2-설폰아미드



[1014]

[1015] (i) 4-이소프로폭시-2-메틸피리딘

[1016] DMF (90 mL, 1163 mmol, 33.5 당량) 중의 2-클로로피리딘-4-올 (4.5 g, 34.738 mmol, 1.00 당량) 및 K₂CO₃ (9.60 g, 69.48 mmol, 2.00 당량)의 교반 혼합물에, 2-요오도프로판 (8.86 g, 52.11 mmol, 1.50 당량)을 적가하고, 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EA (100 ml)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, 실리카 겔; 이동상, PE 중 EA, 30분 이내 0% → 50% 구배; 검출기, UV 254 nm로, 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, 4-이소프로폭시-2-메틸피리딘 (5 g, 95.19%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 172[M+H].

[1017] (ii) 2-(벤질설파닐)-4-이소프로폭시피리딘

[1018] DMF (100 mL) 중의 4-이소프로폭시-2-메틸피리딘 (5.00 g, 33.1 mmol, 1.00 당량) 및 Cs₂CO₃ (18.98 g, 58.27 mmol, 2.00 당량)의 교반 혼합물에, KF (1.69 g, 29.14 mmol, 1.00 당량) 및 벤질 메르캅탄 (7.24 g, 58.27 mmol, 2.00 당량)을 분량으로 첨가하고, 60°C에서 16시간 교반하였다. 생성된 혼합물을 EA (500 ml)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 수 중

ACN, 30분 이내 10% → 50% 구배; 검출기, UV 254 nm로, 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, 2-(벤질설페닐)-4-이소프로폭시피리딘을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 260[M+H]⁺

[1019]

(iii) 비스(4-이소프로폭시피리딘-2-설페닐 클로라이드

[1020]

DCM (10 mL) 중의 2-(벤질설페닐)-4-이소프로폭시피리딘 (4 g)의 교반 혼합물에, HCl (20 mL) 및 NaClO₂ (20 mL)를 분량으로 하여 실온에서 첨가하였다. 2시간 동안 교반 후, 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 원하는 생성물은 LCMS로 검출할 수 있다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 직접 다음 단계에서 이용하였다. LCMS (ESI, m/z): 236[M+H]⁺.

[1021]

(iv) 4-이소프로폭시-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피리딘-2-설페나미드

[1022]

DCM (10 mL) 중의 비스(4-이소프로폭시피리딘-2-설페닐 클로라이드) (3.3 g, 7.001 mmol, 1.00 당량)의 교반 혼합물에, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아닐린 (1.53 g, 7.00 mmol, 1.00 당량) 및 피리딘 (0.55 g, 7.00 mmol, 1.00 당량)을 분량으로 해 실온에서 첨가하고, 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 수 중 ACN, 30분 이내 10% → 90% 구배; 검출기, UV 254 nm로, 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, 4-이소프로폭시-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피리딘-2-설페나미드 (4.2 g, 86.05%)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 419[M+H]⁺.

[1023]

(v) N-[4-(4-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-4-이소프로폭시피리딘-2-설페나미드

[1024]

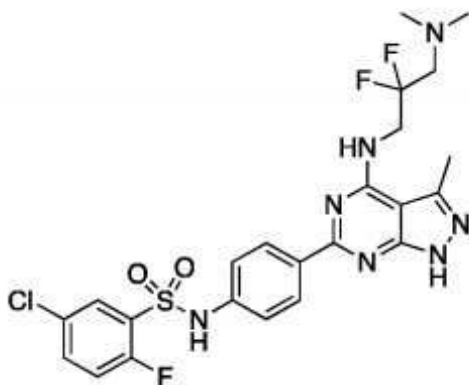
1,4-디옥산 (4 mL, 1.179 mmol) 및 H₂O (1 mL) 중의 4-이소프로폭시-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피리딘-2-설페나미드 (180.6 mg, 0.43 mmol, 1.10 당량) 및 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (100 mg, 0.393 mmol, 1.00 당량)의 용액에, Cs₂CO₃ (191.87 mg, 0.590 mmol, 1.5 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂ (57.45 mg, 0.079 mmol, 0.2 당량)을 첨가하였다. 16시간 동안 100°C에서 질소 분위기 하에서 교반한 후, 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 수 중 ACN, 30분 이내 10% → 90% 구배; 40 ml/분, 검출기, UV 254 nm로, 해 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 잔류물을 Prep-TLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 이내 25% B → 52% B, 52% B; 파장: 254 nm; RT1(분): 6.17;)로 정제하여, N-[4-(4-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-4-이소프로폭시피리딘-2-설페나미드 (23.7 mg, 11.78%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 2H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.84 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.70 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.51-2.50(m,3H),2.24 (s, 6H), 1.27 (d, J = 6 Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 511.15[M+H]⁺.

[1025]

화합물

74

N-[4-(4-{[3-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로프로필]아미노}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설페나미드



[1026]

[1027] (i) N1-{6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}-2,2-디플루오로프로판-1,3-디아민

[1028] DCM (50 mL) 중의 4,6-디클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (500 mg, 2.46 mmol, 1.00 당량) 및 DIEA (1910 mg, 14.78 mmol, 6.00 당량)의 교반 혼합물에, 2,2-디플루오로프로판-1,3-디아민 디히드로클로라이드 (450.7 mg, 2.46 mmol, 1.00 당량)를 실온에서 적가하고, 48시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 수 중 ACN, 50 ml/분, 30분 이내 10% → 90% 구배; 검출기, UV 254 nm로, 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, N1-{6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}-2,2-디플루오로프로판-1,3-디아민 (400 mg, 58.70%)을 갈황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 277[M+H]+.

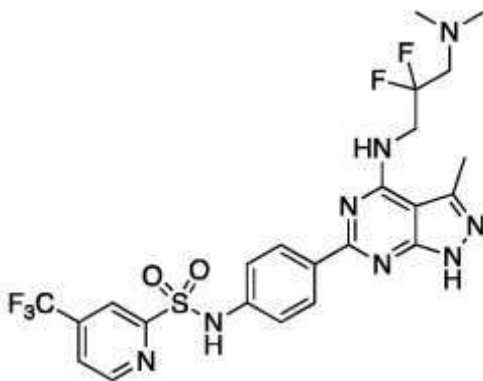
[1029] (ii) 6-클로로-N-[3-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로프로필]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

[1030] N1-{6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}-2,2-디플루오로프로판-1,3-디아민; DMF (30 mL) 중의 비스(트리플루오로아세트산) (288 mg, 0.571 mmol, 1.00 당량) 및 DIEA (368.7 mg, 2.85 mmol, 5.00 당량)의 교반 혼합물에, CH3I (161.98 mg, 1.14 mmol, 2.00 당량)를 실온에서 적가하고, 16시간 동안 교반했다. 수성 층을 EA (300 ml)로 추출했다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 수 중 ACN, 50 ml/분, 30분 이내 10% → 90% 구배; 검출기, UV 254 nm로, 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, 6-클로로-N-[3-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로프로필]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (60 mg, 34.51%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 305 [M+H]+.

[1031] (iii) N-[4-(4-([3-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로프로필]아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설포아미드

[1032] H₂O (0.37 mL) 및 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중의 6-클로로-N-[3-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로프로필]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (30 mg, 0.098 mmol, 1.00 당량) 및 N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설포아미드 (46.37 mg, 0.108 mmol, 1.10 당량)의 용액에, Cs₂CO₃ (48.11 mg, 0.147 mmol, 1.50 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂ (14.41 mg, 0.020 mmol, 0.20 당량)를 첨가하였다. 16시간 동안 100°C에서 질소 분위기 하에서 교반한 후, 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 수 중 ACN, 40 ml/분, 10분 이내 10% → 90% 구배; 검출기, UV 254 nm로, 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 잔류물을 Prep-TLC(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 이내 22% B → 42% B, 42% B; 파장: 254 nm; RT1(분): 5.43;)로 정제하여, N-[4-(4-([3-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로프로필]아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-설포아미드 (5.1 mg, 8.94%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.25-8.13 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.22-7.08 (m, 3H), 4.29-4.17 (m, 2H), 2.82 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.29 (s, 6H). LCMS (ESI, m/z): 571.10 [M+H]+.

[1033] **화합물 75** 5-클로로-N-[4-(4-([3-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로프로필]아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2-플루오로벤젠설포아미드

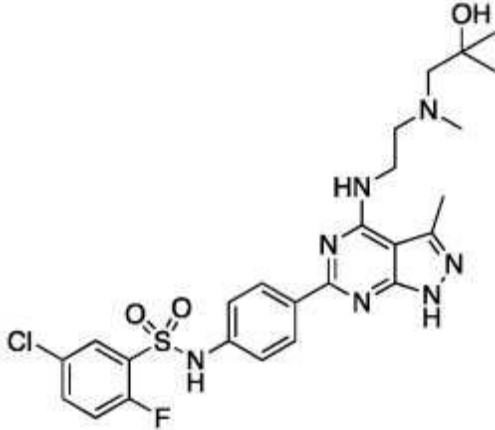


[1034]

[1035] 이 화합물을 실시예 51에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체로서 수득하였다(4.5

mg, 8.10%). ¹H NMR (300 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.53-7.26 (m, 3H), 4.36-4.32 (m, 2H), 3.96-3.86 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 1.37 (s, 1H). LCMS (ESI, m/z): 554.10[M+H-TFA]+.

[1036] **화합물 76** 5-클로로-2-플루오로-N-{4-[4-({2-[(2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노] 에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐}벤젠설포나미드



[1037]

[1038] (i) tert-부틸 N-{2-[(2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노]에틸}카르바메이트

[1039] ACN (20 mL) 중 K₂CO₃ (3.57 g, 25.83 mmol, 3.00 당량) 및 tert-부틸 N-[2-(메틸아미노)에틸]카르바메이트 (1.50 g, 8.61 mmol, 1.00 당량)의 교반 혼합물에, 2,2-디메틸옥시란 (0.93 g, 12.91 mmol, 1.50 당량)을 실온에서 적가하고, 16시간 동안 환류 하 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 ACN (100 ml)으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 원하는 생성물은 LCMS로 검출할 수 있다. LCMS (ESI, m/z): 247 [M+H]+.

[1040] (ii) 1-[(2-아미노에틸)(메틸)아미노]-2-메틸프로판-2-올

[1041] 디옥산 (10 mL) 중 tert-부틸 N-{2-[(2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노]에틸}카르바메이트 (1.40 g, 1.00 당량)의 교반 용액에, 1,4-디옥산 (10 mL) 중 HCl (기체)를 실온에서 적가하고, 6시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 원하는 생성물은 LCMS로 검출할 수 있다. LCMS (ESI, m/z): 147 [M+H]+.

[1042] (iii) 1-{{2-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아미노)에틸} (메틸)아미노}-2-메틸프로판-2-올

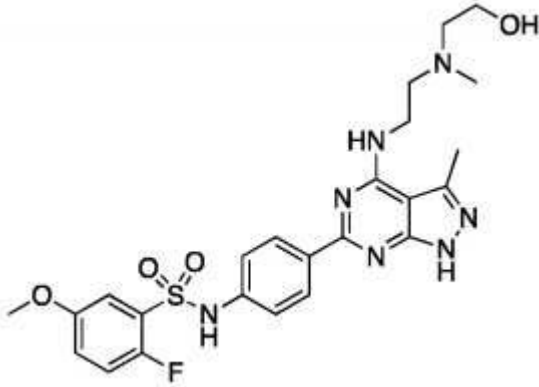
[1043] THF (2 mL) 중의 1-[(2-아미노에틸)(메틸)아미노]-2-메틸프로판-2-올 (150 mg, 1.03 mmol, 1.00 당량) 및 DIEA (397.7 mg, 3.08 mmol, 3.00 당량)의 교반 용액에, 4,6-디클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (208.3 mg, 1.03 mmol, 1.00 당량)을 분량으로 하여 실온에서 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 원하는 생성물은 LCMS로 검출할 수 있다. LCMS (ESI, m/z): 313 [M+H]+

[1044] (iv) 5-클로로-2-플루오로-N-{4-[4-({2-[(2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노] 에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐}벤젠설포나미드

[1045] H₂O (1.00 mL) 및 1,4-디옥산 (4 mL) 중의 1-{{2-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아미노)에틸}(메틸)아미노}-2-메틸프로판-2-올 (100 mg, 0.320 mmol, 1.00 당량) 및 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]벤젠설포나미드 (197.4 mg, 0.48 mmol, 1.50 당량)의 용액에, Pd(dppf)Cl₂ (46.78 mg, 0.064 mmol, 0.20 당량) 및 Cs₂CO₃ (156.2 mg, 0.480 mmol, 1.50 당량)을 첨가하였다. 16시간 동안 100°C에서 질소 분위기 하에서 교반한 후, 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 수 중 ACN, 30분 이내 10% → 90% 구배; 검출기, UV 254 nm, 40 ml/분으로 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 잔류물을 Prep-TLC(컬럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 19*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄CO₃+0.1%NH₃.H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분 이내 23% B → 53% B, 53% B; 파장: 254 nm; RT1(분): 6.8;)로 정제하여, 5-클로로-2-플루오로-N-{4-

[4-({2-[(2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노]에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐}벤젠설포아미드 (3.9 mg, 2.09%)를 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.28 - 8.25 (m, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 3.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.48 (s, 5H), 1.17 (s, 6H). LCMS (ESI, m/z): 562.15 [M+H]⁺.

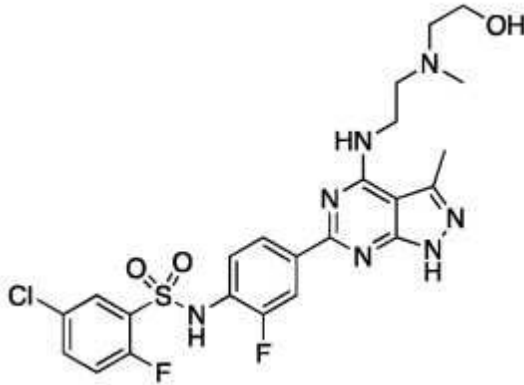
[1046] **화합물 77** 2-플루오로-N-{4-[4-({2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐}-5-메톡시벤젠설포아미드



[1047]

[1048] 이 화합물을 실시예 51에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(20.6 mg, 8.96%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.39 - 7.20 (m, 6H), 4.00(s, 2H), 3.78-3.69 (m, 5H), 3.53-3.17 (m, 4H), 2.90 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 530.20 [M+H]⁺.

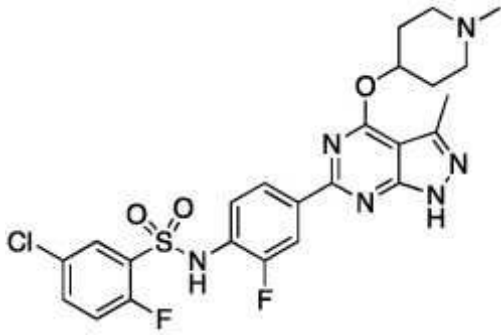
[1049] **화합물 78** 5-클로로-2-플루오로-N-{2-플루오로-4-[4-({2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐}벤젠설포아미드



[1050]

[1051] 이 화합물을 실시예 51에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(19.5 mg, 14.80%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.96 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 2H), 7.09 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 552.05 [M+H]⁺.

[1052] **화합물 79** 5-클로로-2-플루오로-N-(2-플루오로-4-{3-메틸-4-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐)벤젠설포아미드



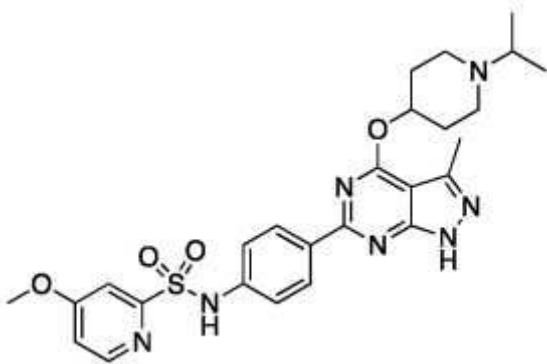
[1053]

[1054]

이 화합물을 실시예 57에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체로서 수득하였다(10.8 mg, 8.37%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.37 (s, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 5.63(s,1H), 3.12 (s, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.07 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 549.10 [M+H] $^+$.

[1055]

화합물 80 N-(4-{4-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)옥시]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐)-4-메톡시피리딘-2-설포나미드



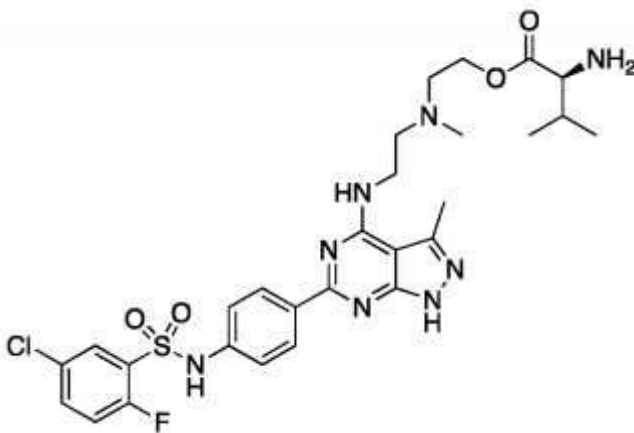
[1056]

[1057]

이 화합물을 실시예 57에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(12.7 mg, 7.30%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.38 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.21 (m, 2H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 5.50 (tt, J = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.78-2.67 (m, 3H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 538.25[M+H] $^+$.

[1058]

화합물 81

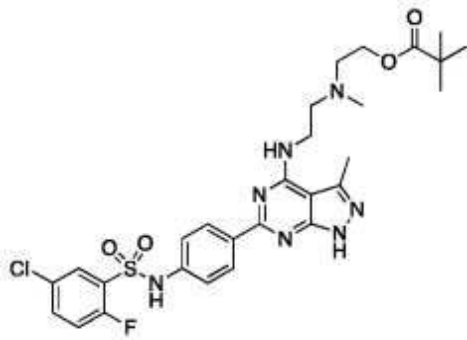


[1059]

[1060]

(i) 2-((2-(6-클로로-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄올

- [1061] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4,6-디클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘 (450.00 mg, 1.57 mmol, 1.00 당량), 2-[(2-아미노에틸)(메틸)아미노]에탄올 (277.8 mg, 2.35 mmol, 1.50 당량), DCM (10.0 mL), TEA (317.2 mg, 3.13 mmol, 2.00 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 하루 밤새 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (100:0에서 85:15)을 이용한 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합치고 농축하였다. 그 결과, 500 mg (77.84%)의 2-[(2-[[6-클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸)(메틸)아미노]에탄올을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 369 [M+H]⁺.
- [1062] (ii) 4-(N-(5-클로로-2-플루오로페닐)셀파모일)페닐보론산
- [1063] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하고 유지된 50 mL 3-목 둥근 바닥 플라스크에, 2-[(2-[[6-클로로-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸)(메틸)아미노]에탄올 (300.00 mg, 0.813 mmol, 1.00 당량), 4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포아미도)페닐보론산 (219.76 mg, 0.667 mmol, 0.82 당량), 디옥산 (8.00 mL), H₂O (2.00 mL, 0.111 mmol, 0.14 당량), Cs₂CO₃ (529.98 mg, 1.627 mmol, 2.0 당량), Pd(dppf)Cl₂ (119.02 mg, 0.163 mmol, 0.2 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 조에서 90°C에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 농축하였다. 생성된 용액을 50 mL의 DCM으로 희석하였다. 생성된 혼합물을 2 × 30 mL의 염수 및 1 × 30 mL의 물로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (100:0에서 10:90)을 이용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합치고 농축하였다. 그 결과, 90 mg (16.11%)의 5-클로로-2-플루오로-N-[4-[4-[(2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에틸]아미노)-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐]벤젠설포아미드를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 618 [M+H]⁺.
- [1064] (iii) (2S)-2-((2-(6-(4-(5-클로로-2-플루오로페닐설포아미도)페닐)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)에틸)(메틸)아미노)에틸 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노에이트
- [1065] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 5-클로로-2-플루오로-N-[4-[4-[(2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에틸]아미노)-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐]벤젠설포아미드 (80.00 mg, 0.129 mmol, 1.00 당량), (2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부탄산 (30.93 mg, 0.142 mmol, 1.10 당량), DCM (8.00 mL), DCC (53.4 mg, 0.258 mmol, 2.00 당량), DMAP (15.81 mg, 0.129 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하였다. 미정제 생성물 (150 mg)을 하기의 조건 (CombiFlash-1): 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 45분 이내에 물 (NH₄HCO₃ 0.05%)/ACN=80:20 에서 물 (NH₄HCO₃ 0.05%)/ACN=30:70으로 증가; 검출기, 220 nm로, Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 그 결과, 15 mg (12.76%)의 2-[[2-[[6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포아미도)페닐]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸)(메틸)아미노]에틸 (2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노에이트를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 817 [M+H]⁺.
- [1066] (iv) (S)-2-((2-(6-(4-(5-클로로-2-플루오로페닐설포아미도)페닐)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)에틸)(메틸)아미노)에틸 2-아미노-3-메틸부타노에이트
- [1067] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에, 2-[[2-[[6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포아미도)페닐]-3-메틸-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸)(메틸)아미노]에틸 (2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-3-메틸부타노에이트 (15.00 mg, 0.018 mmol, 1.00 당량), IPA (2.0 mL), 1,4-디옥산 (2.00 mL) 중 HCl(기체)를 넣었다. 생성된 용액을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하였다. 미정제 생성물 (30 mg)을 HPLC로 정제하였다. 컬럼: XBridge Prep C 18 OBD 컬럼, 19*250 mm*5 um, 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 25 ml/분; 구배: 7분 이내 30% B → 50% B; 254/220 nm; Rt: 4.75분 (1cm에 의해 검출되고 수집됨). 13.6 mg 생성물을 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (s, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 4H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 - 7.15 (m, 4H), 4.72 - 4.44 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.82 - 3.30 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.59 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 633 [M+H-CF₃COOH]⁺.
- [1068] **화합물 82** 2-[[2-[[6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포아미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸)(메틸)아미노]에틸 2,2-디메틸프로파노에이트



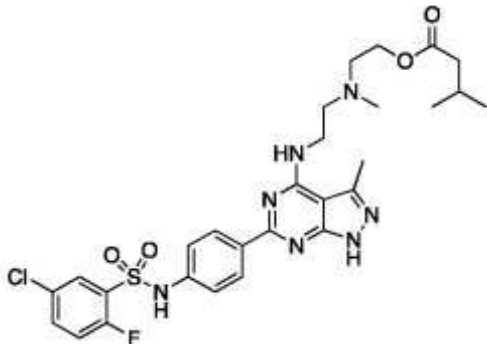
[1069]

[1070]

피발산 (3 mL) 중의 5-클로로-2-플루오로-N-{4-[4-({2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐}벤젠설포나미드 (100 mg, 0.187 mmol, 1 당량)의 교반 혼합물에, 트리메틸 아세트산 무수물(69.76 mg, 0.374 mmol, 2.0 당량)을 40°C에서 적가하고, 120°C에서 6시간 동안 교반하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 수 증 can, 30분 이내 10% → 50% 구배; 검출기, UV 254 nm, 40 ml/분으로 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 미정제 생성물을 하기의 조건 (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 canACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분 이내 27% B → 47% B, 47% B; 파장: 254 nm; RT1(분): 4; 실행 횟수: 0)으로, Prep-HPLC 정제하여, 2-{{2-[(6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아미노]에틸} (메틸)아미노}에틸 2,2-디메틸 프로파노에이트 (21.2 mg, 17.93%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.24 - 8.21 (m, 2H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 4.33 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.06 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.70 - 2.65 (m, 3H), 1.10 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 618.15[M+H]⁺.

[1071]

화합물 83 2-{{2-[(6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아미노]에틸}(메틸)아미노}에틸 3-메틸부타노에이트



[1072]

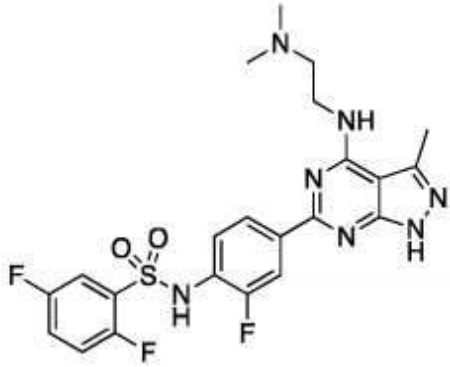
[1073]

5-클로로-2-플루오로-N-{4-[4-({2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐}벤젠설포나미드 (100 mg, 0.187 mmol, 1.00 당량)의 DMF (3 mL) 중 교반 용액에 Et₃N (37.90 mg, 0.374 mmol, 2.00 당량). 피발로일 클로라이드 (24.84 mg, 0.206 mmol, 1.10 당량)를 0°C에서 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 0°C에서 교반하였다. 반응물을 물을 첨가함으로써 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 하기의 조건 (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 ml/분, 구배: 7분 이내 25% B → 45%, 파장 254 nm; RT 4.57분)으로, Prep-HPLC로 정제하여, 2-{{2-[(6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아미노]에틸}(메틸)아미노}에틸 3-메틸부타노에이트 TFA 염 (21.3 mg) 순수: 98.2%를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.42 - 8.16 (m, 2H), 8.05 - 7.68 (m, 2H), 7.52 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.18 (m, 3H), 4.31 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.65-3.51 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.06 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.87 (dt, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 5H). LCMS (ESI, m/z): 618 [M+H-CF₃COO]⁺.

[1074]

화합물 84 N-[4-(4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)-2-플루오로페

닐]-2,5-디플루오로벤젠설폰아미드



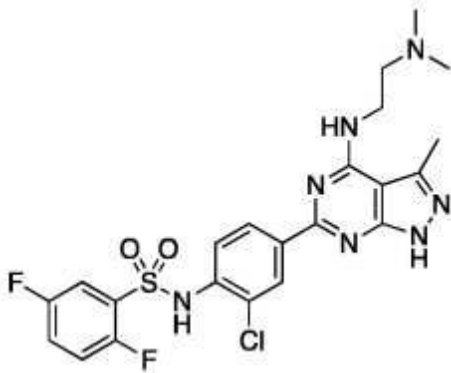
[1075]

[1076]

이 화합물을 실시예 38에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 (23.6 mg, 7.84%)로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 522 [M-TFA+H]⁺. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 8.19-8.16 (m, 1H), 8.10-8.06 (dd, J = 1.8 & 12 Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.57 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35-7.29 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.16-4.13 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.56-3.53 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.65 (s, 3H).

[1077]

화합물 85 N-(2-클로로-4-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-2,5-디플루오로벤젠설폰아미드



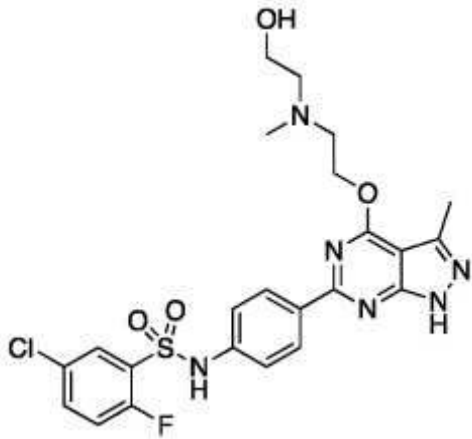
[1078]

[1079]

이 화합물을 실시예 38에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 (4.56 mg, 46%)로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 522, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.94 - 7.08 (m, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 1H), 7.32 (q, J = 8.7, 6.8 Hz, 3H), 7.18 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.94 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.81 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 2.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1080]

화합물 86 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-{2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에톡시}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]벤젠설폰아미드



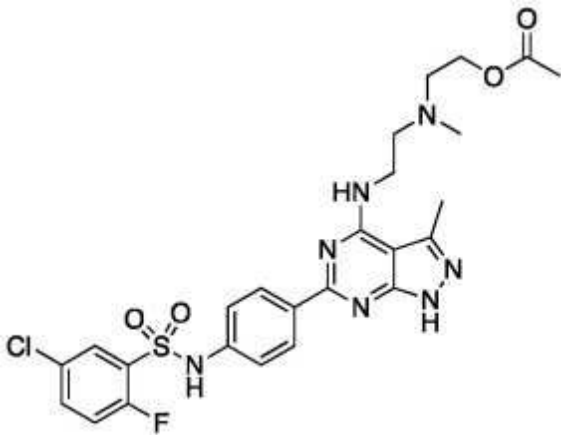
[1081]

[1082]

이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체 (516.3 mg, 30% 수율)로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 535 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.43 (s, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.8, 4.1, 2.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 4.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.51 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.97 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[1083]

화합물 87 2-[[2-([6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포닐아미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노)에틸](메틸)아미노]에틸 아세테이트



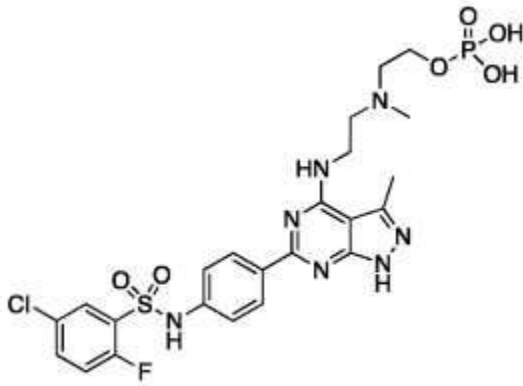
[1084]

[1085]

이 화합물을 실시예 83에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 (50.3 mg, 95.1% 순도)로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 576[H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.96 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89 - 7.68 (m, 2H), 7.49 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.69 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.69 (dt, J = 8.4, 4.6 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

[1086]

화합물 88 2-([2-([6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포닐아미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노)에틸](메틸)아미노)에톡시프로판산



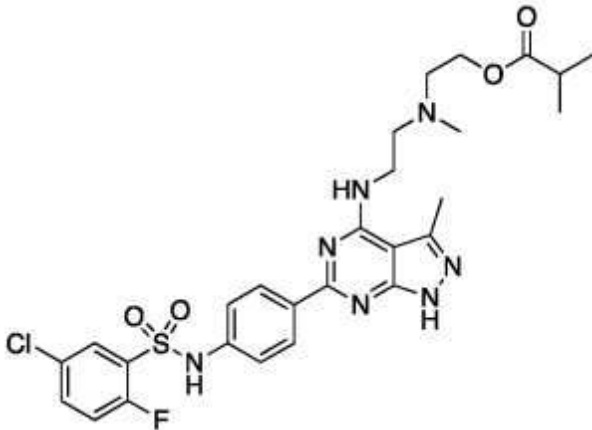
[1087]

[1088]

테트라히드로푸란 (3 mL)에, 5-클로로-2-플루오로-N-{4-[4-({2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐}벤젠설포나미드 (200 mg, 0.375 mmol, 1.00 당량)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물에, (디클로로포스포틸)옥시포스포노일 디클로라이드 (0.16 mL, 0.636 mmol, 1.70 당량)를 -40℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 추가 1시간 동안 -40℃에서 교반하였다. 잔류물을 NaHCO₃으로 pH 8로 염기성화하였다. 잔류물을 AcOH로 산성화하였다. 잔류물을 pre-HPLC: 컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19*250 mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 5분 이내 12% B → 28% B, 28% B; 파장: 220 nm; RT1(분): 4.58으로써 정제하여, 2-{{2-({6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아미노)에틸}(메틸)아미노)에톡시프로판산 (98.3 mg, 41.12%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 614.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.05 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.30 - 8.27 (m, 2H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 4.15-4.12 (m, 2H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.47 (s, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

[1089]

화합물 89 2-{{2-({6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아미노)에틸}(메틸)아미노)에틸 2-메틸프로파노에이트 트리플루오로아세트산

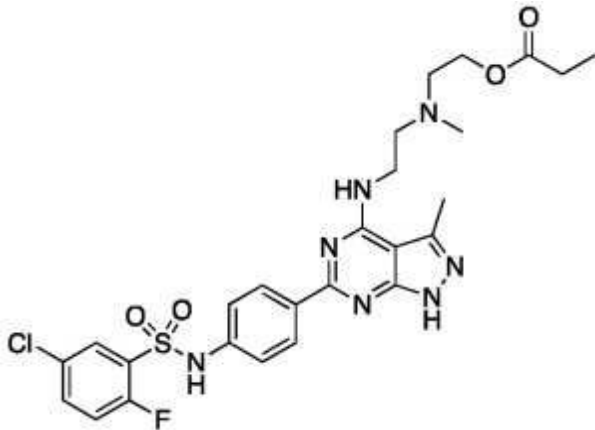


[1090]

[1091]

5-클로로-2-플루오로-N-{4-[4-({2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐}벤젠설포나미드 (1.4 g, 2.622 mmol, 1 당량)의 이소부티르산 (15 mL, 170.249 mmol, 64.94 당량)의 교반 용액에, 이소부티르산 무수물 (0.62 g, 3.933 mmol, 1.5 당량)을 분량으로 해 첨가하고, 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 수(0.05% TFA)중 ACN, 10% → 50% 구배 (60분 이내); 검출기, UV 254 nm, 50 ml/분으로 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, 2-{{2-({6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아미노)에틸}(메틸)아미노)에틸 2-메틸프로파노에이트 트리플루오로아세트산 (1.0438 g, 54.39%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 604.15 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.30 - 8.28 (m, 2H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.54 -7.50 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 4.31 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.58 -3.44 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.48-2.39 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

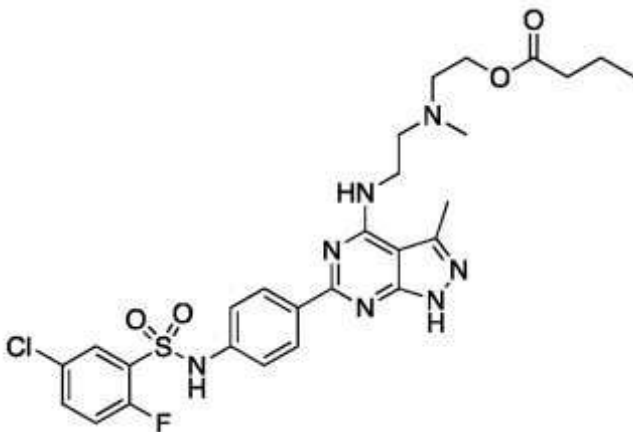
[1092] **화합물 90** 2-([2-({6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아미노)에틸](메틸)아미노)에틸 프로파노에이트; 비스(트리플루오로아세트산)



[1093]

[1094] 프로피온산 (3 mL) 중의 비스(5-클로로-2-플루오로-N-{4-[4-({2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐}벤젠설포나미드) (200 mg, 0.187 mmol, 1.00 당량)에 프로피온산 무수물(97.56 mg, 2.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 100℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되도록 하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 생성된 혼합물을 DMF (3 ml)로 희석하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, MeCN 물 (TFA 0.05%), 40분 이내 10% → 90% 구배; 검출기, UV 254 nm 및 220 nm로, 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, 원하는 생성물 2-([2-({6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아미노)에틸](메틸)아미노)에틸 프로파노에이트; 비스(트리플루오로아세트산) (114.2 mg, 85.43%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 590[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.30 - 8.28 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.52 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 4.31 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.58-3.44(m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.22 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1095] **화합물 91** 2-([2-({6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아미노)에틸](메틸)아미노)에틸 부타노에이트 트리플루오로아세트산



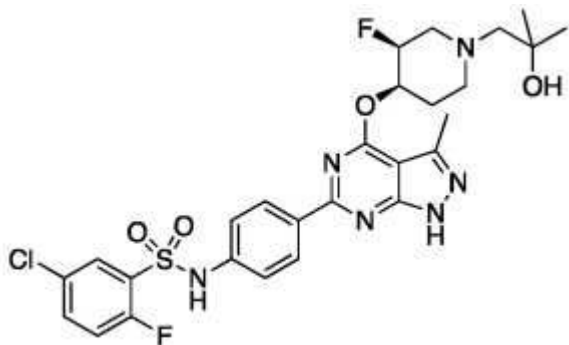
[1096]

[1097] 부탄산 (3 mL) 중의 5-클로로-2-플루오로-N-{4-[4-({2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐}벤젠설포나미드 (200 mg, 0.375 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에, 부티르산 무수물 (118.50 mg, 0.750 mmol, 2.00 당량)을 실온에서 적가하고, 6시간 동안 120℃에서 교반하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 물(0.05%TFA)중 ACN, 30분 이내 10% → 50% 구배; 검출기, UV 254 nm로, 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, 2-([2-({6-[4-(5-클로로-2-플루오로벤젠설포나미도)페닐]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}아미노)에틸](메틸)아미노)에틸 부타노에이트 트리플루오로아세트산 (176.6 mg, 63.04%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 604.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (300

MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.30 - 8.27 (m, 2H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.52 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 3H), 4.32 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 3H), 2.73 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.15 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.48-1.35 (m, 2H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1098] **화합물 92**

5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-[(3S,4R)-3-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일]옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐]벤젠설포나미드



[1099]

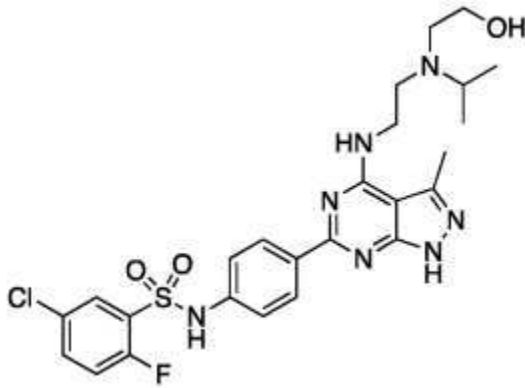
[1100] (i) 1-[(3S,4R)-4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-3-플루오로피페리딘-1-일]-2-메틸프로판-2-올

[1101] DMF (10 mL) 중 Cs₂CO₃ (257.39 mg, 1.863 mmol, 3 당량), (3S,4R)-4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-3-플루오로피페리딘 히드록로라이드 (200 mg, 0.621 mmol, 1.00 당량) 용액을 16시간 동안 60°C에서 교반하였다. 용액을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 하기의 조건 (컬럼, C18 구형 20-35 um 100A (120 g); 이동상 A: 물-10 mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세트오닐트릴; 유량: 50 mL/분; 구배 41 B → 48 B; 254 nm)으로, 플래쉬 Prep-HPLC로 정제하였다. 그 결과, 1-[(3S,4R)-4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-3-플루오로피페리딘-1-일]-2-메틸프로판-2-올 (30 mg, 10.80%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS(ES. m/z): 358 [M+H]⁺.

[1102] (ii) 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-[(3S,4R)-3-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일]옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐]벤젠설포나미드

[1103] 1-[(3S,4R)-4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-3-플루오로피페리딘-1-일]-2-메틸프로판-2-올 (30 mg, 0.084 mmol, 1 당량), 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]벤젠설포나미드 (34.52 mg, 0.084 mmol, 1.00 당량), Pd(dppf)Cl₂ (12.27 mg, 0.017 mmol, 0.20 당량), Cs₂CO₃ (40.98 mg, 0.126 mmol, 1.50 당량)의 1,4-디옥산 (3 mL), H₂O (0.75 mL) 중 용액을 16시간 동안 100°C에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 고체를 하기 조건(컬럼, C18 구형 20-35 um 100A (800 g); 이동상 A: 물-10 mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세트오닐트릴; 유량: 40 mL/분; 구배 50 B → 58 B; 254 nm)으로, 플래쉬 Prep-HPLC로 정제하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 하기의 조건(컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1%NH₃·H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 9분 이내 40% B → 50% B, 50% B; 파장: 254 nm; RT1(분): 5.85)으로, Prep-HPLC로 정제하였다. 그 결과, 5-클로로-2-플루오로-N-[4-(4-[(3S,4R)-3-플루오로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일]옥시)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐]벤젠설포나미드 (4.5 mg, 8.69%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 607 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm): 8.28-8.16 (m, 2H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 2H), 5.82-5.74 (m, 1H), 5.09-4.86 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.13-2.91(m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.16 (s, 6H).

[1104] **화합물 93** 5-클로로-2-플루오로-N-{4-[4-({2-[(2-히드록시에틸)(이소프로필)아미노] 에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐}벤젠설포나미드



[1105]

[1106] (i) N-(2-[(2-히드록시에틸)(이소프로필)아미노]에틸)카르바메이트

[1107] ACN (15 mL) 중의 tert-부틸 N-(2-브로모에틸)카르바메이트 (433 mg, 1.93 mmol, 1.00 당량) 및 2-(이소프로필아미노)에탄올 (199.3 mg, 1.93 mmol, 1.00 당량)의 교반 혼합물에, K₂CO₃ (534.1 mg, 3.86 mmol, 2.00 당량)를 분량으로 하여 첨가하고, 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, 실리카 겔; 이동상, 30분 이내 MeOH 중 DCM 0% → 10% 구배; 검출기, UV 254 nm로, 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, tert-부틸 N-(2-[(2-히드록시에틸)(이소프로필)아미노]에틸)카르바메이트 (100 mg, 21.01%)를 희백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 247 [M+H]⁺.

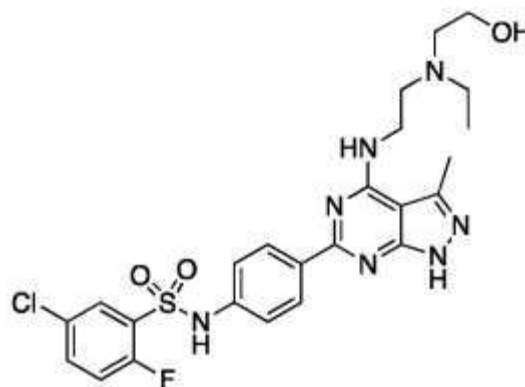
[1108] (ii) 2-[(2-아미노에틸)(이소프로필)아미노]에탄올 히드로클로라이드

[1109] DCM (3 mL) 중의 tert-부틸 N-(2-[(2-히드록시에틸)(이소프로필)아미노]에틸)카르바메이트 (100 mg, 0.406 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에, 1,4-디옥산 (3 mL, 98.74 mmol, 243.2 당량) 중 HCl (기체)를 실온에서 적가하고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 그 결과, 2-((2-아미노에틸)(이소프로필)아미노)에탄-1-올 디히드로클로라이드 (80 mg, 100%)를 희백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 147 [M-2HCl+H]⁺.

[1110] (iii) 5-클로로-2-플루오로-N-{4-[4-({2-[(2-히드록시에틸)(이소프로필)아미노]에틸)아미노}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐}벤젠설포나미드

[1111] 이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색의 고체 (50.3 mg, 95.1% 순도 (3.2 mg, 11.78%))로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 562.10[M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.83-7.67 (m, 2H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.63 (q, J = 6.7, 6.2 Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.55 (m, 4H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 6H)

[1112] **화합물 94** 5-클로로-N-{4-[4-({2-[(에틸(2-히드록시에틸)아미노]에틸)아미노}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐}-2-플루오로벤젠설포나미드

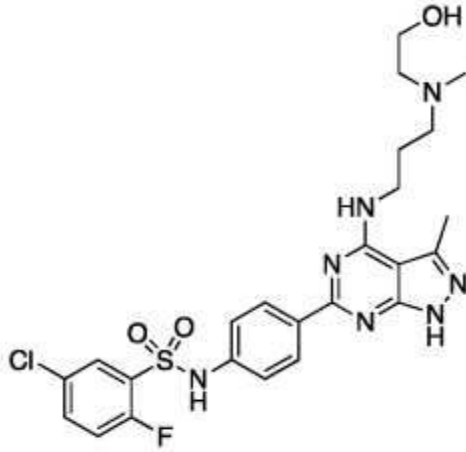


[1113]

[1114] 이 화합물을 실시예 93에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 (22.1 mg, 19.64%)로서

수득하였다. LCMS (ES. m/z): 548 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (ppm): 12.93 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.84-7.70 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.17-6.99 (m, 3H), 4.48 (s, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 2.98-2.61 (m, 6H), 2.53 (s, 3H), 1.02-0.97 (m, 3H).

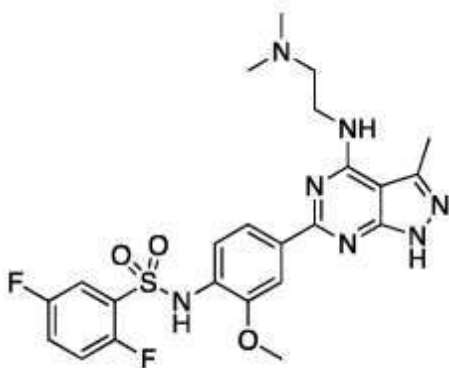
[1115] **화합물 95** 5-클로로-2-플루오로-N-{4-[4-({3-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]프로필)아미노}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐}벤젠설포나미드



[1116]

[1117] 이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색 고체 (3.7 mg, 3.88%)로서 수득하였다. LCMS (ES. m/z): 548 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (ppm): 12.86 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.49-7.29 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 3.72-3.56 (m, 4H), 2.68-2.59 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.92-1.79 (m, 2H).

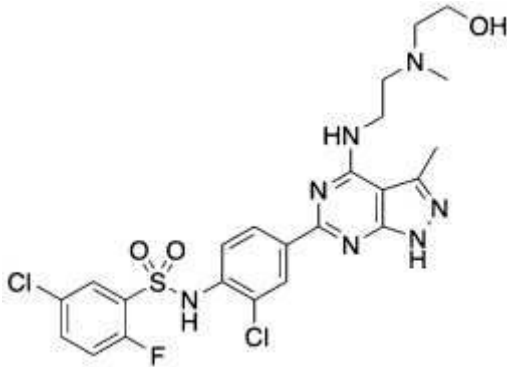
[1118] **화합물 96** N-[4-(4-[2-(디메틸아미노)에틸]아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐]피리딘-2,5-설포나미드



[1119]

[1120] 이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체 (120.7 mg, 19.76%)로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 518.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.01 (s, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 2H), 7.73-7.51 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53-2.50 (s, 3H), 2.30 - 2.14 (m, 6H).

[1121] **화합물 99** 5-클로로-N-{2-클로로-4-[4-({2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐}-2-플루오로벤젠설포나미드



[1122]

[1123]

(i) 5-클로로-N-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-2-플루오로벤젠설포나미드

[1124]

50 mL 둥근 바닥 플라스크에, DCM (10 mL) 중의 2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아닐린 (1 g, 3.944 mmol, 1 당량), 피리딘 (467.99 mg, 5.916 mmol, 1.5 당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 PE / EA (10:1)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 5-클로로-N-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-2-플루오로벤젠설포나미드 (1 g, 56.83%)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): [M-H]⁺ = 446

[1125]

(ii) 2-[[2-([6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노)에틸](메틸)아미노]에탄올

[1126]

50-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4,6-디클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (240.00 mg, 1.182 mmol, 1.00 당량), DCM (10.00 mL), DIEA (458.33 mg, 3.546 mmol, 3 당량), 2-[(2-아미노에틸)(메틸)아미노]에탄올 (209.55 mg, 1.773 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하였다. 고체를 EA 및 MeOH(10/1)로 세척하였다. 고체를 여과로써 수집하였다. 그 결과, 220 mg (60.78%)의 2-[[2-([6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노)에틸](메틸)아미노]에탄올을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 285

[1127]

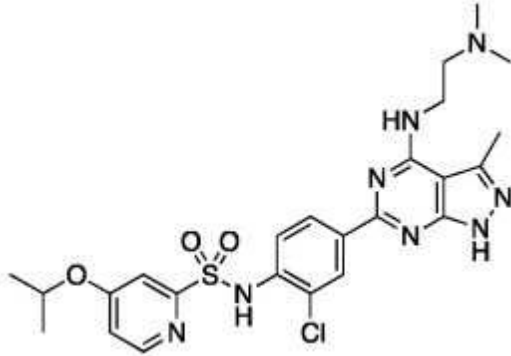
(iii) 5-클로로-N-{2-클로로-4-[4-({2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일]페닐}-2-플루오로벤젠설포나미드

[1128]

H₂O (30.00 mL, 1664.127 mmol, 2476.38 당량) 및 디옥산 (9.00 mL, 106.163 mmol, 157.98 당량) 중의 5-클로로-N-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-2-플루오로벤젠설포나미드 (300 mg, 0.672 mmol, 1 당량), Cs₂CO₃ (328.65 mg, 1.008 mmol, 1.5 당량), Pd(dppf)Cl₂ (98.41 mg, 0.134 mmol, 0.2 당량)의 용액을 10분 동안 실온에서 질소 분위기 하에서 처리하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 100°C에서 질소 분위기 하 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되도록 하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂ / MeOH (10:1)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물 (138.8 mg, 35.37%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 568 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.13 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.93 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.15 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

[1129]

화합물 100 N-[2-클로로-4-(4-{{2-(디메틸아미노)에틸}아미노}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-4-이소프로폭시피리딘-2-설포나미드



[1130]

[1131]

(i) 4-이소프로폭시피리딘-2-설포닐 클로라이드

[1132]

100 mL 둥근 바닥 플라스크에, DCM (20 mL, 314.612 mmol) 중의 2-(벤질설포닐)-4-이소프로폭시피리딘 (1 g, 3.855 mmol, 1 당량), HCl (5 mL, 164.564 mmol) 및 NaClO₂ (15 mL, 8%)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 × 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수 (2×15 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 그 결과, 4-이소프로폭시피리딘-2-설포닐 클로라이드 (1 g, 93.54%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): [M-H]⁺ = 236

[1133]

(ii) N-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-4-이소프로폭시피리딘-2-설포나미드

[1134]

50 mL 둥근-바닥 플라스크에, DCM (15 mL, 235.959 mmol, 66.48 당량) 중의 4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-1-메틸피페리딘 (1 g, 3.549 mmol, 1 당량), 5-클로로-N-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-2-플루오로벤젠설포나미드 (1.58 g, 3.542 mmol, 1.00 당량) 및 피리딘 (0.42 g, 5.324 mmol, 1.5 당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 PE / EA (10:1)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 N-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-4-이소프로폭시피리딘-2-설포나미드 (600 mg, 26.55%)를 황색 고체로서 수득하였다. CMS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 453

[1135]

(iii) 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

[1136]

100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4,6-디클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (1.00 g, 4.925 mmol, 1.00 당량), DCM (30.00 mL), (2-아미노에틸)디메틸아민 (521.03 mg, 5.910 mmol, 1.2 당량), DIEA (1.90 g, 14.701 mmol, 2.98 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하였다. 고체를 에틸 에테르로 세척하였다. 고체를 여과로써 수집하였다. 그 결과, 1.2 g (86.08%)의 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 255

[1137]

(iv) N-[2-클로로-4-(4-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-4-이소프로폭시피리딘-2-설포나미드

[1138]

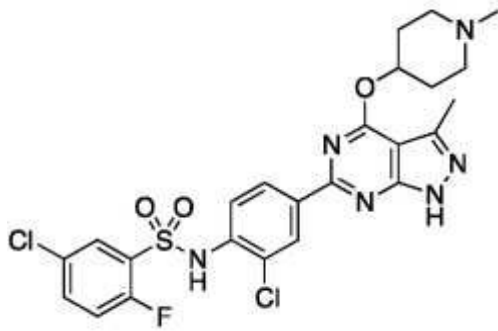
디옥산 (10 mL) 및 H₂O (3 mL) 중의 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (500 mg, 1.963 mmol, 1 당량), N-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-4-이소프로폭시피리딘-2-설포나미드 (888.74 mg, 1.963 mmol, 1 당량), Pd(dppf)Cl₂ (287.26 mg, 0.393 mmol, 0.2 당량), Cs₂CO₃ (959.34 mg, 2.945 mmol, 1.5 당량)의 용액을 10분 동안 실온에서 질소 분위기 하에서 처리하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 100°C에서 질소 분위기 하 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되도록 하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂ / MeOH (10:1)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물 (129.9 mg, 11.44%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 5451H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.04 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.13-8.43 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 7.25-7.47 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.11 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.79 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (s, 4H), 2.57 (s, 2H), 1.92 (s, 4H), 1.26 (dd, J = 14.0, 6.5 Hz, 6H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 1H).

[1139]

화합물

101

5-클로로-N-(2-클로로-4-{3-메틸-4-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐)-2-플루오로벤젠설폰아미드



[1140]

[1141]

(i) 4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-1-메틸피페리딘

[1142]

50 mL 둥근 바닥 플라스크에, THF (10 mL) 중의 4,6-디클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (500 mg, 2.463 mmol, 1 당량), 4-피페리딘올, 1-메틸- (0.28 g, 2.463 mmol, 1 당량)에 NaH (0.09 g, 3.695 mmol, 1.5 당량)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 실온에서 물을 첨가하여 (10 mL) 쉐킷하였다. 수성층을 EtOAc (3×50 mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 PE / EA (5:1)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-1-메틸피페리딘 (300 mg, 43.24%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): [M-H]⁺ = 282

[1143]

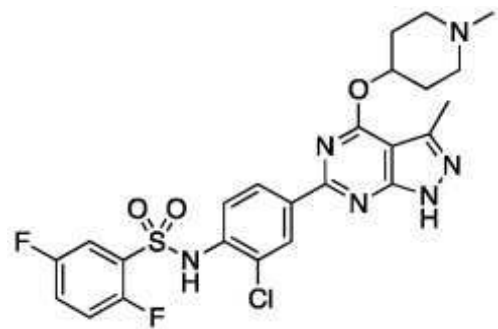
(ii) 5-클로로-N-(2-클로로-4-{3-메틸-4-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐)-2-플루오로벤젠설폰아미드

[1144]

H₂O (3 mL) 및 디옥산 (12 mL) 중의 4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-1-메틸피페리딘 (400 mg, 1.420 mmol, 1 당량), 5-클로로-N-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-2-플루오로벤젠설폰아미드 (633.38 mg, 1.420 mmol, 1 당량), Pd(dppf)Cl₂ (207.77 mg, 0.284 mmol, 0.2 당량), Cs₂CO₃ (693.87 mg, 2.130 mmol, 1.5 당량)의 용액을 10분 동안 질소 분위기 하에서 실온에서 처리하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 100°C에서 질소 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각되도록 하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂ / MeOH (10:1)로 용리시키는, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물 (113.4 mg, 14.05%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 565, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.33 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 3.39 (s, 4H), 3.17 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.12 (s, 2H).

[1145]

화합물 102 N-(2-클로로-4-{3-메틸-4-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}페닐)-2,5-디플루오로벤젠설폰아미드



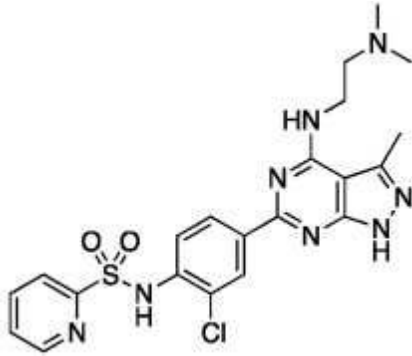
[1146]

[1147]

1,4-디옥산 (8 mL) 및 H₂O (2 mL) 중의 4-({6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일}옥시)-1-메틸피페리딘 (0.5 g, 1.775 mmol, 1 당량) 및 N-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-2,5-디플루오로벤젠설폰아미드 (0.84 g, 1.953 mmol, 1.1 당량)의 교반 혼합물에, Cs₂CO₃ (0.87 g, 2.662 mmol, 1.5 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.26 g, 0.355 mmol, 0.2 당량)를 분량으로 하여 100°C에서 N₂ 분위기 하에

서 16시간 동안 첨가하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, 실리카 겔; 이동상, DCM 중의 MeOH, 30분 이내 0% → 15% 구배; 검출기, UV 254 nm로, 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, N-(2-클로로-4-(3-메틸-4-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-2,5-디플루오로벤젠설포나미드(0.2104 g, 21.23%)를 희백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 549[M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.33 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.1, 5.4, 2.9 Hz, 1H), 7.29 (dq, J = 8.1, 2.9, 1.7 Hz, 3H), 5.63 (s, 1H), 3.21 (s, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.16 (d, J = 48.7 Hz, 4H).

[1148] **화합물 103** N-[2-클로로-4-(4-{2-(디메틸아미노)에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]피리딘-2-설포나미드



[1149]

[1150] (i) 피리딘-2-설포닐 클로라이드

[1151] DCM (5 mL, 78.653 mmol, 17.49 당량) 중의 2-피리딘티올 (0.5 g, 4.498 mmol, 1 당량)의 교반 혼합물에, HCl (10 mL, 329.128 mmol, 73.17 당량) 및 NaOCl (10 mL, 147.770 mmol, 32.85 당량)를 분량으로 하여 0°C에서 첨가하였다. 수성 층을 H₂O(10 ml × 3) 및 DCM(10 ml × 3)으로 추출했다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 그 결과, 피리딘-2-설포닐 클로라이드 (0.4 g, 30.04%)를 황색 오일로서 수득했다. LCMS (ESI, m/z): 178 [M+H]⁺.

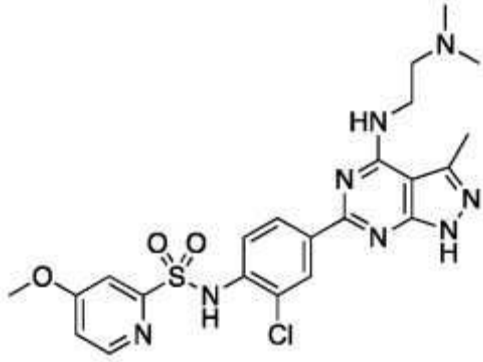
[1152] (ii) N-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피리딘-2-설포나미드

[1153] DCM (4 mL, 62.922 mmol, 27.94 당량) 중의 피리딘-2-설포닐 클로라이드 (0.4 g, 2.252 mmol, 1 당량) 및 2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아닐린 (0.57 g, 2.252 mmol, 1 당량)의 교반 혼합물에, 피리딘 (0.53 g, 6.756 mmol, 3 당량)을 분량으로 하여 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, 실리카 겔; 이동상, EA 중의 PE, 30분 이내 0% → 50% 구배; 검출기, UV 254 nm로, 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, N-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피리딘-2-설포나미드 (0.2 g, 15.34%)를 희백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 395 [M+H]⁺.

[1154] (iii) N-[2-클로로-4-(4-{2-(디메틸아미노)에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]피리딘-2-설포나미드

[1155] 1,4-디옥산 (8 mL) 및 H₂O (2 mL) 중의 6-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (0.15 g, 0.589 mmol, 1 당량) 및 N-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피리딘-2-설포나미드 (0.26 g, 0.648 mmol, 1.1 당량)의 교반 혼합물에, Cs₂CO₃ (0.29 g, 0.883 mmol, 1.5 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.09 g, 0.118 mmol, 0.2 당량)를 분량으로 하여 100°C에서 N₂ 분위기 하 하룻밤 첨가하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 하기의 조건: 컬럼, 실리카 겔; 이동상, DCM 중의 MeOH, 30분 이내 0% → 15% 구배; 검출기, UV 254 nm로, 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, 원하는 생성물 (0.0389 g, 13.28%)을 희백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 553 [M+H]⁺ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.98 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 - 7.77 (m, 3H), 7.59 - 7.40 (m, 2H), 7.14 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.84 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 15.7 Hz, 9H).

[1156] **화합물 107** N-[2-클로로-4-(4-{2-(디메틸아미노)에틸}아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-4-메톡시피리딘-2-설포나미드; 트리플루오로아세트산



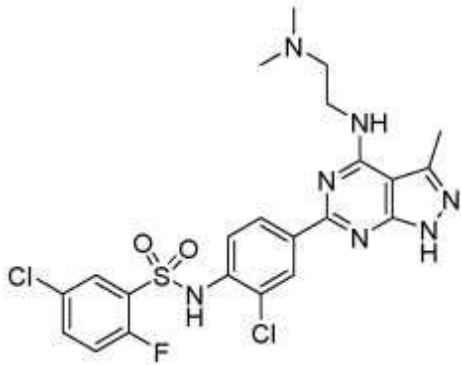
[1157]

[1158]

이 화합물을 화합물 84의 합성과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체 (51.4 mg, 16.59%)로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 517.1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.20 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.89 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 2.58 (s, 3H).

[1159]

화합물 111 5-클로로-N-[2-클로로-4-(4-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2-플루오로벤젠설포나미드



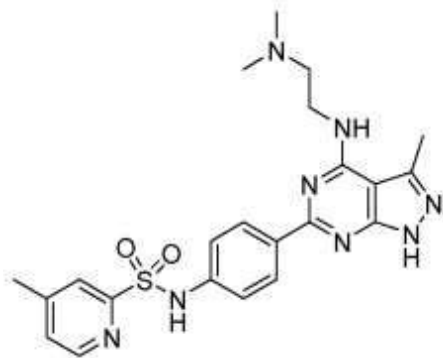
[1160]

[1161]

이 화합물을 화합물 84의 합성과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 백색의 고체 (0.0328 g, 12.83%)로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 538 [M+H]⁺. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.45 (m, 2H), 7.32 - 7.02 (m, 3H), 3.91 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.85 - 2.67 (m, 6H), 2.54 (s, 5H).

[1162]

화합물 112 N-[2-클로로-4-(4-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-4-메틸피리딘-2-설포나미드; 트리플루오로아세트산



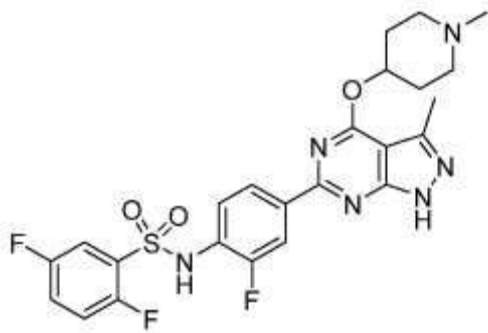
[1163]

[1164]

이 화합물을 화합물 84의 합성과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체로서 (32.2 mg, 10.62%)로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 501H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.17 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (p, J =

5.5, 4.9 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 4.2 Hz, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

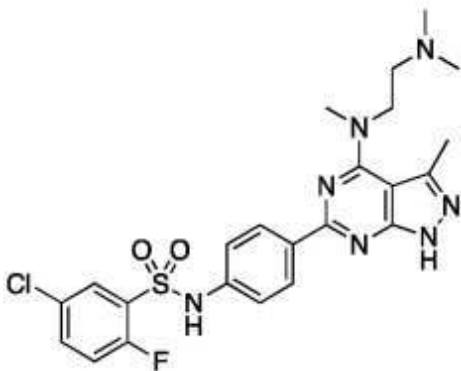
[1165] **화합물 126** 2,5-디플루오로-N-(2-플루오로-4-(3-메틸-4-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드



[1166]

[1167] 이 화합물을 화합물 102의 합성과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 황색의 고체 (0.4049 g, 42.11%)로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 533 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.41 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.10 - 7.61 (m, 2H), 7.65 - 7.04 (m, 5H), 5.71 (d, J = 36.7 Hz, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (d, J = 44.1 Hz, 4H).

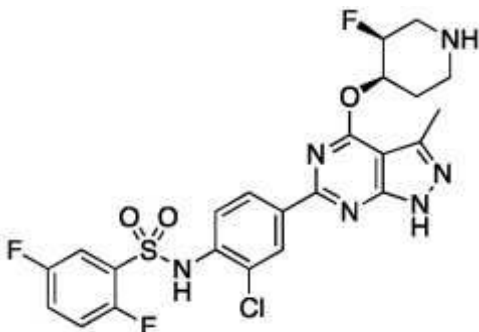
[1168] **화합물 154** 5-클로로-N-(4-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-2-플루오로벤젠설포나미드



[1169]

[1170] 이 화합물을 실시예 9에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체 (5 mg, 4.9%)로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 519.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.05 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.60, 2H), 7.87-7.73 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.49 Hz, 6H), 2.59 (s, 3H).

[1171] **화합물 156** N-[2-클로로-4-(4-((3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)옥시}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐]-2,5-디플루오로벤젠설포나미드 히드로클로라이드



[1172]

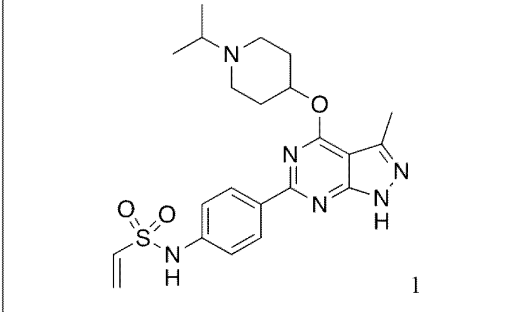
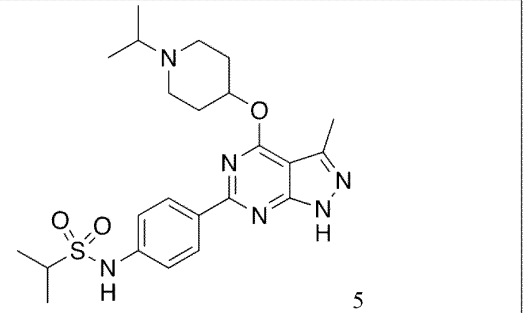
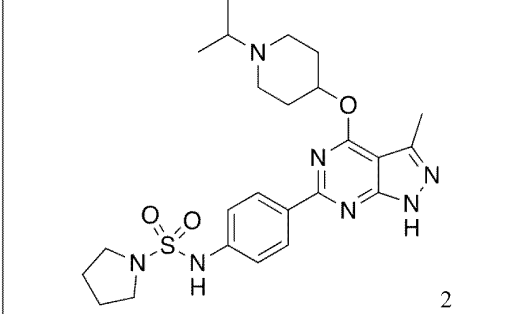
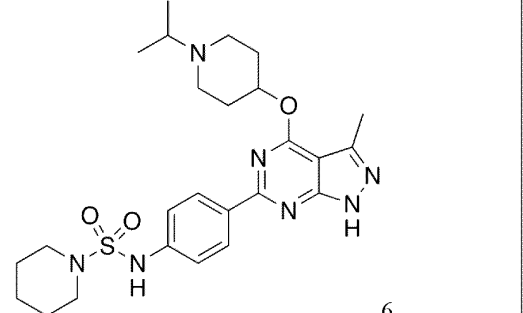
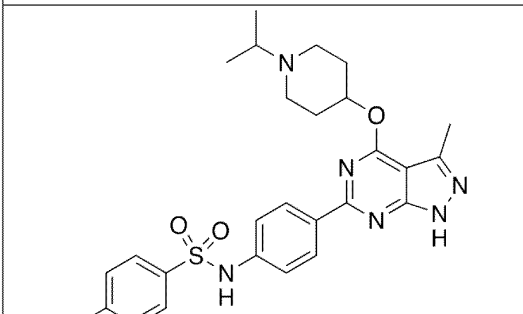
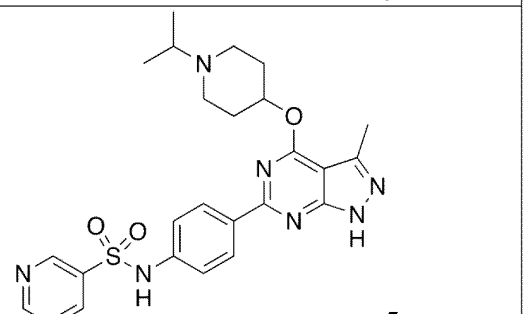
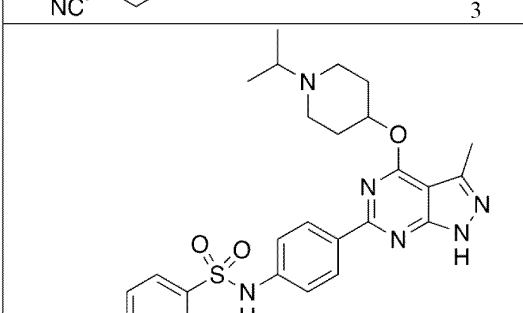
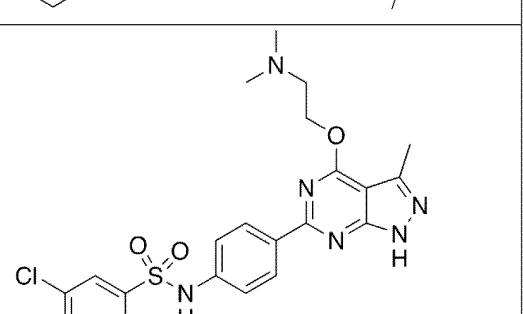
[1173] 이 화합물을 화합물 29의 합성과 유사한 절차에 따라 제조하였다. 원하는 생성물을 회백색 고체 (0.2211 g,

77.66%)로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 553 [M+H]⁺, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.67 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 - 8.27 (m, 2H), 7.72 - 7.44 (m, 4H), 5.90 (dd, J = 26.8, 9.3 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.67 (s, 4H), 2.56 (s, 3H) 2.21 (s, 2H).

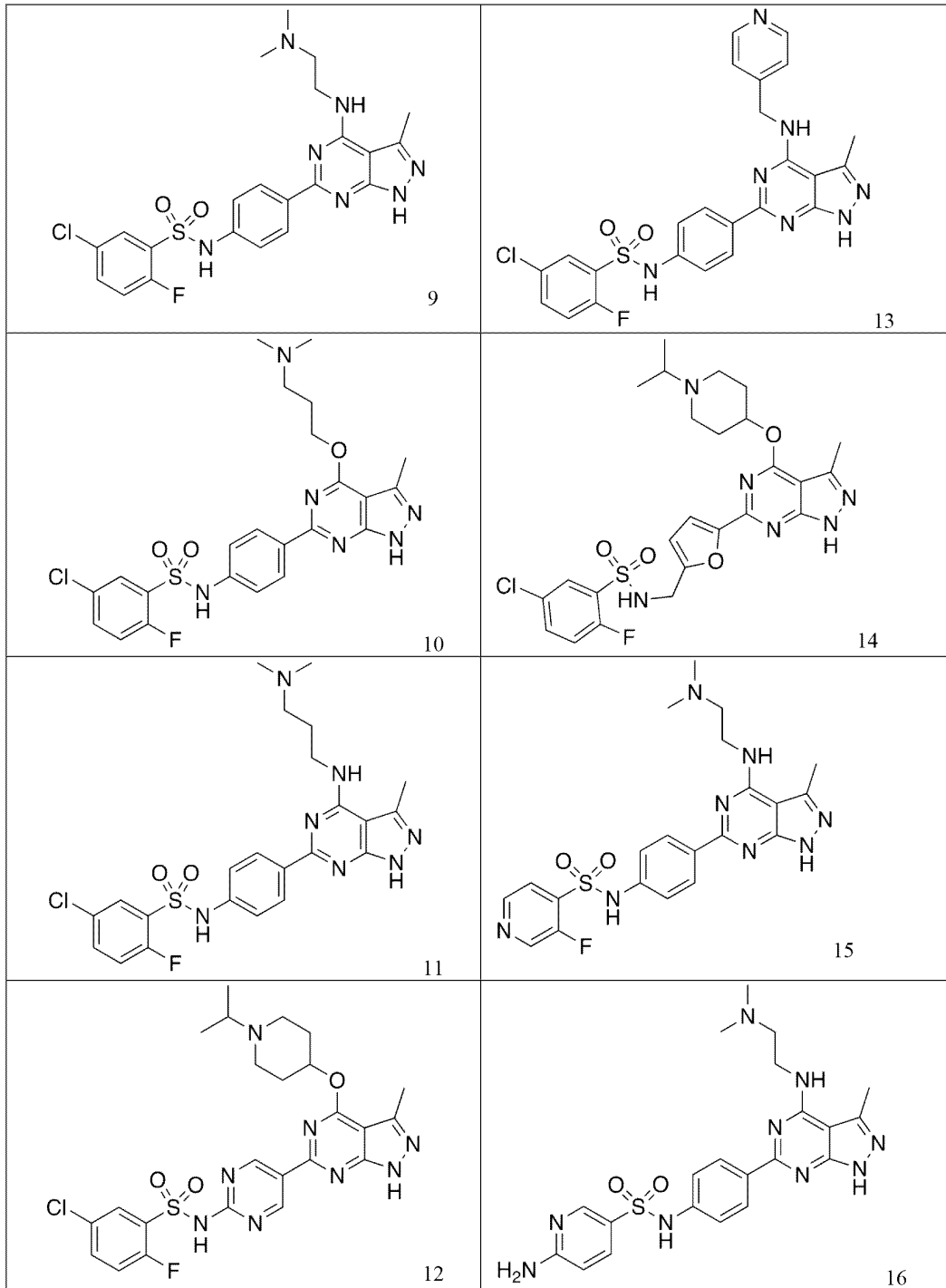
[1174] **화합물 127-155 및 157 내지 174**를 본원에 기재된 다른 절차와 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[1175] [표 A]

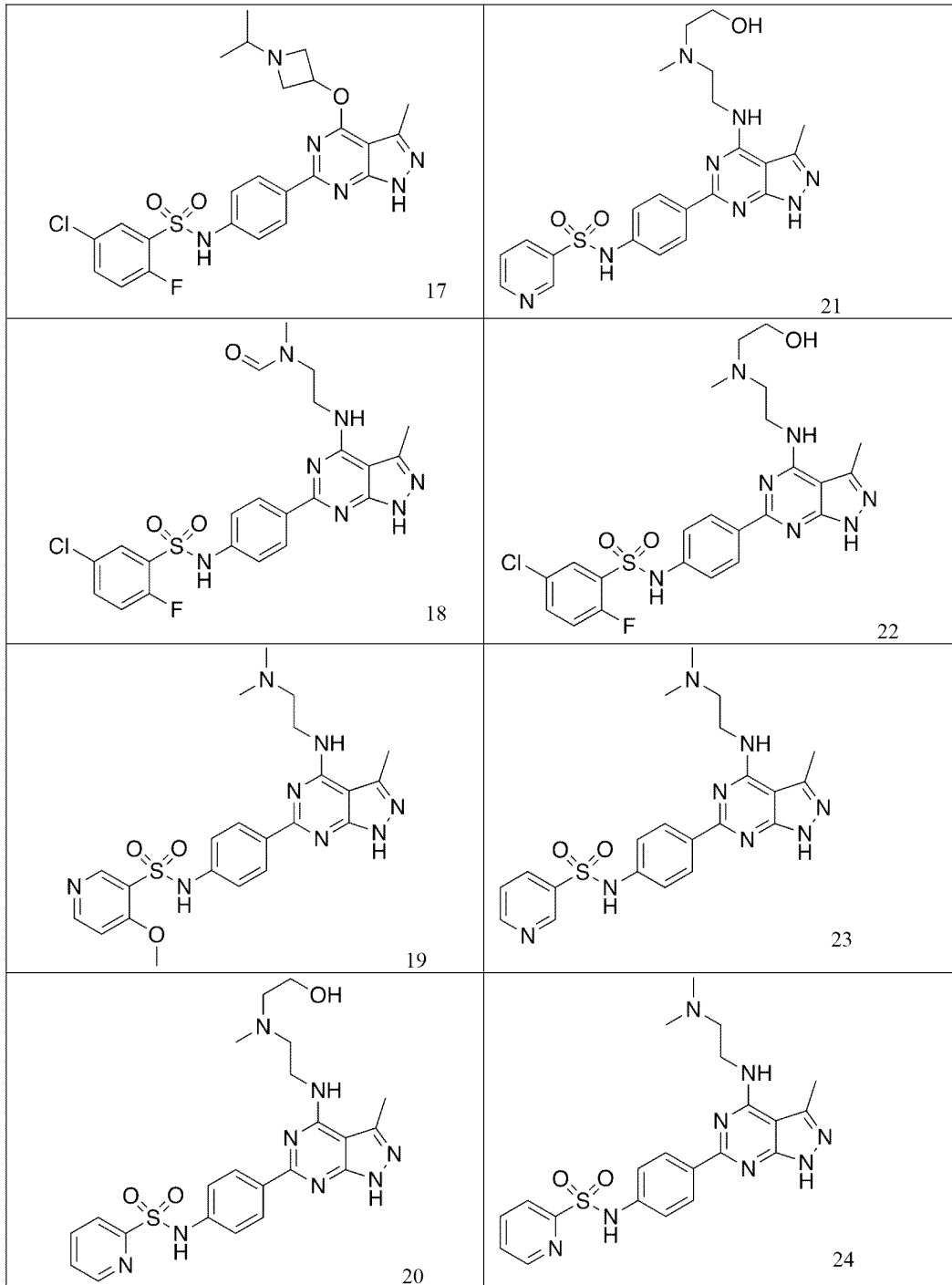
화합물 목록

| 화합물 번호 및 화학식 | |
|--|---|
|  | 1 |
|  | 5 |
|  | 2 |
|  | 6 |
|  | 3 |
|  | 7 |
|  | 4 |
|  | 8 |

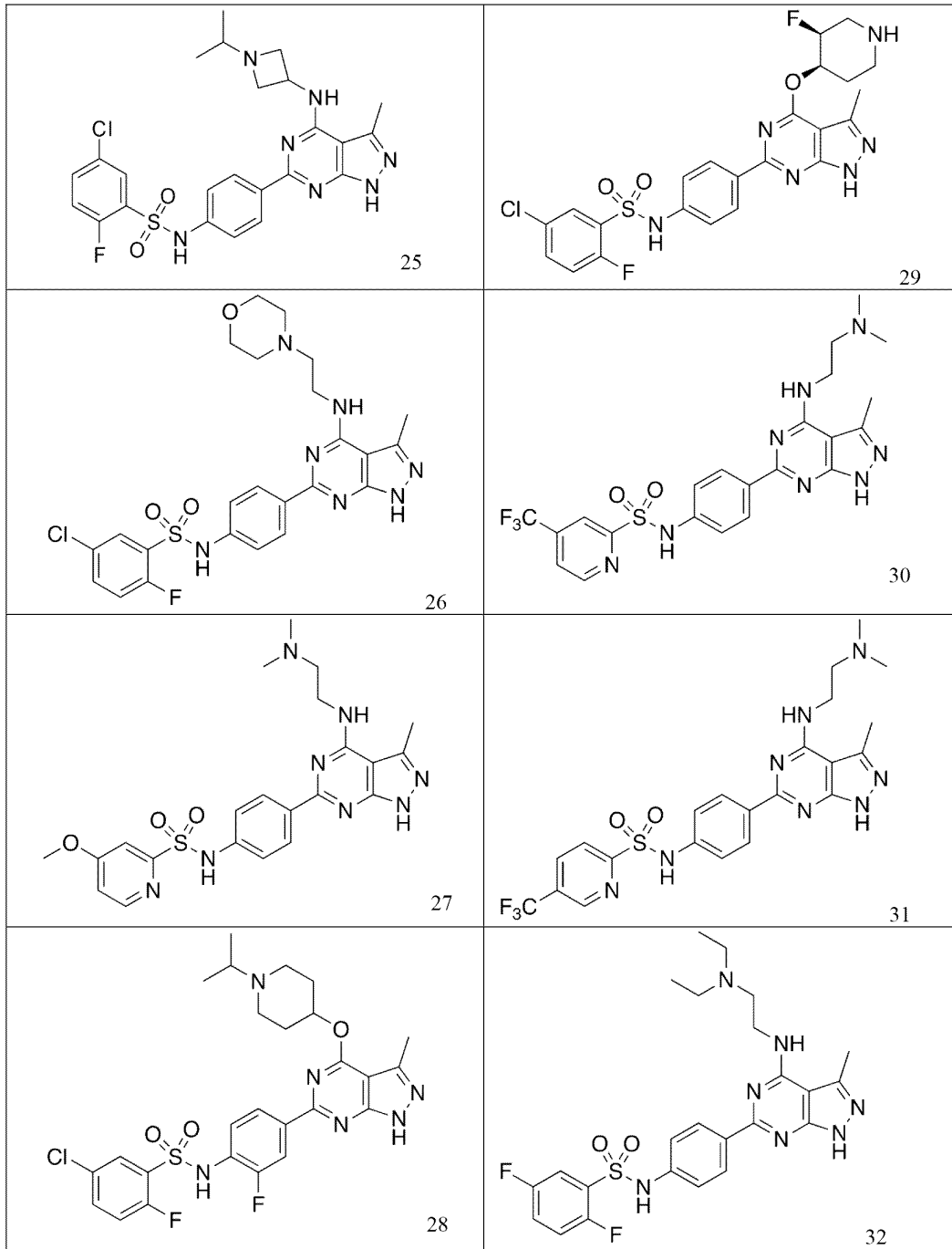
[1176]



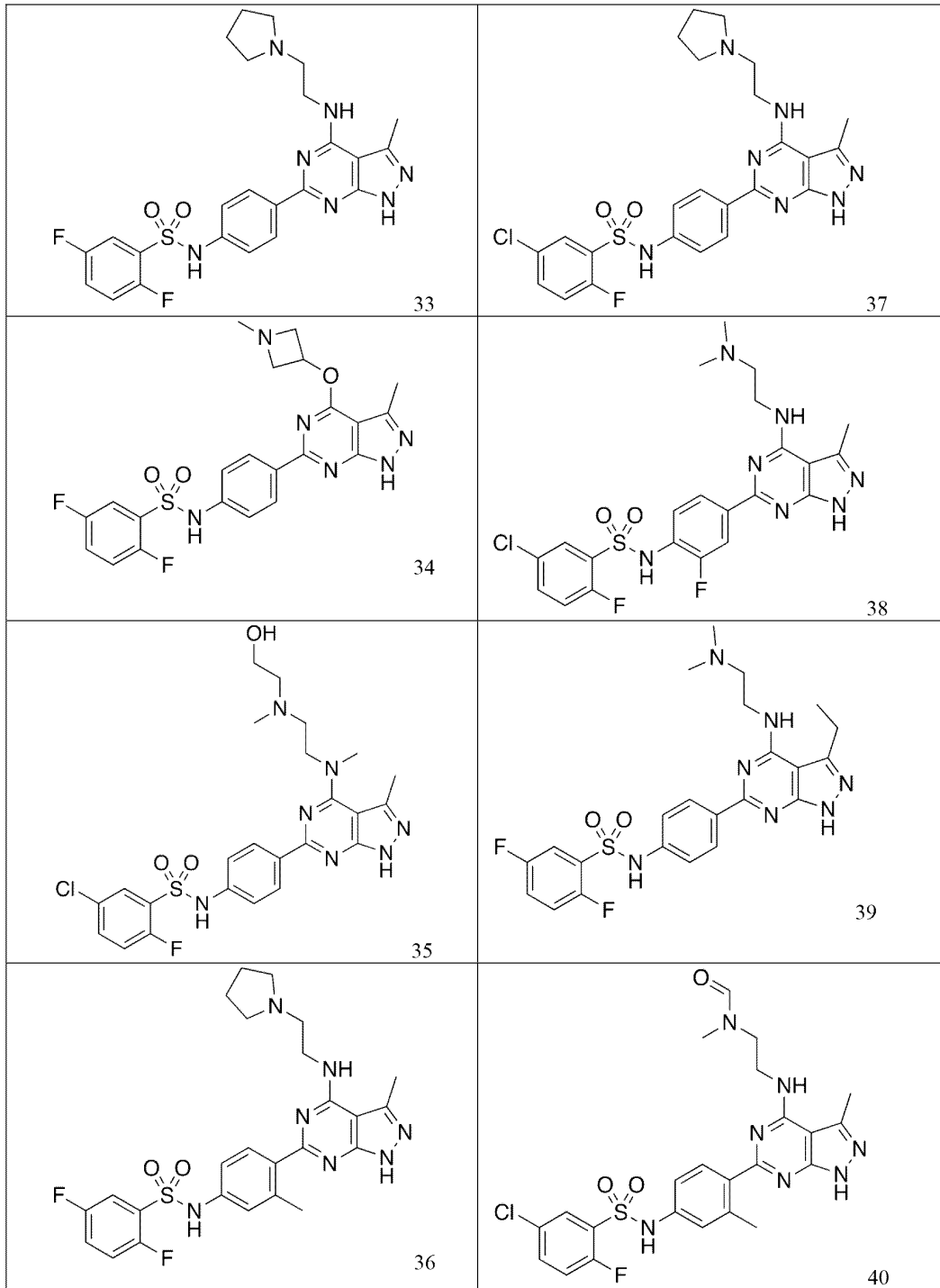
[1177]



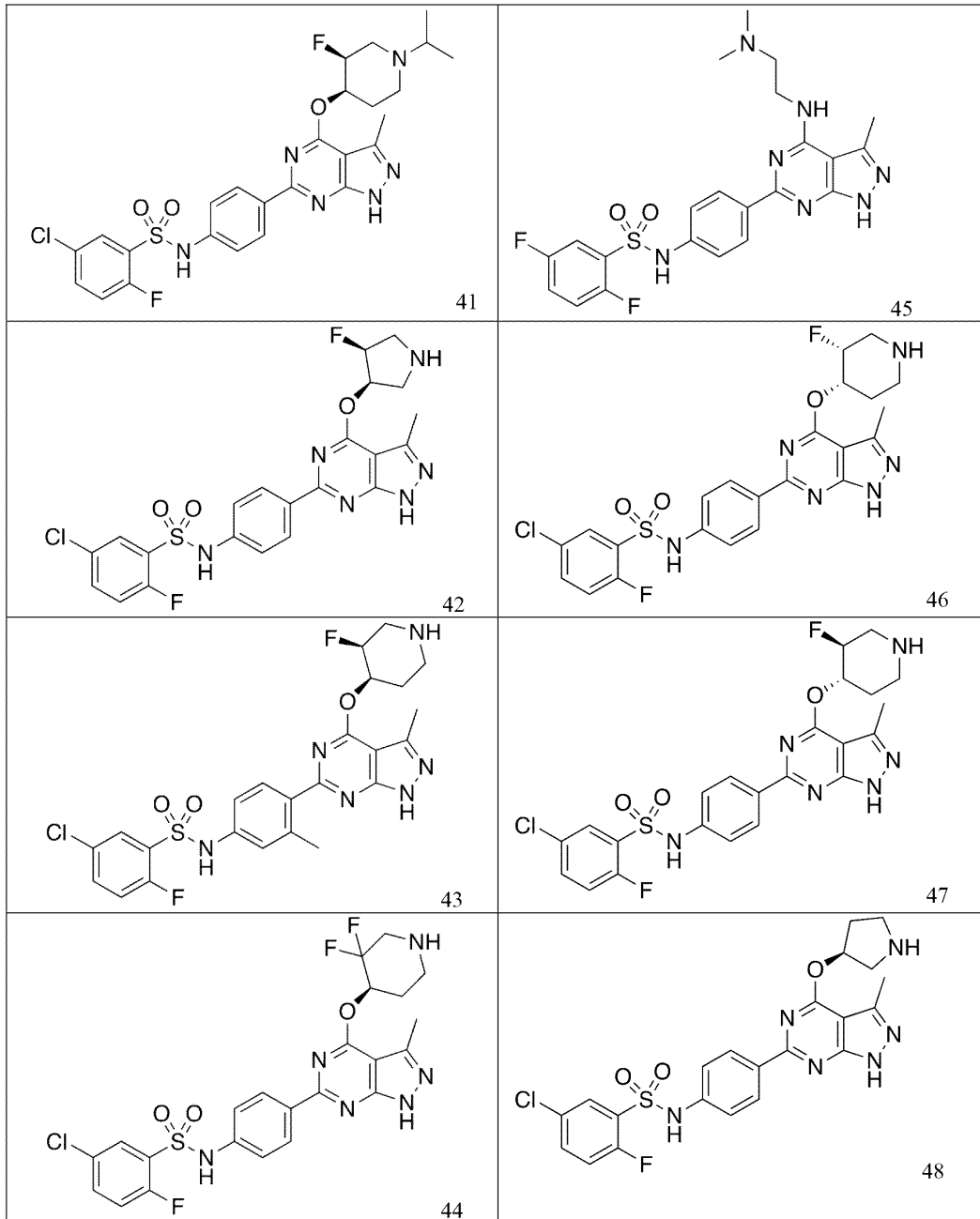
[1178]



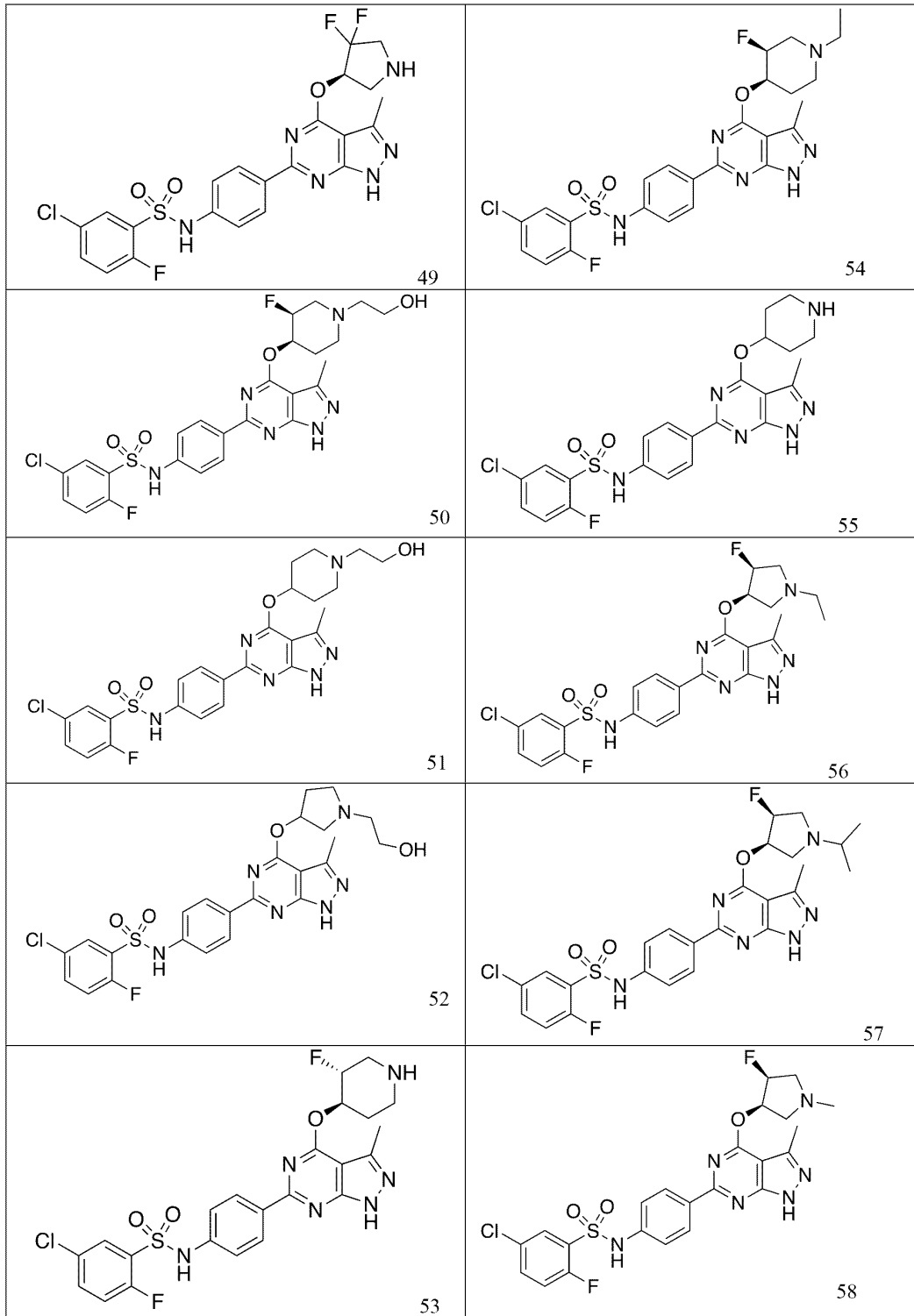
[1179]



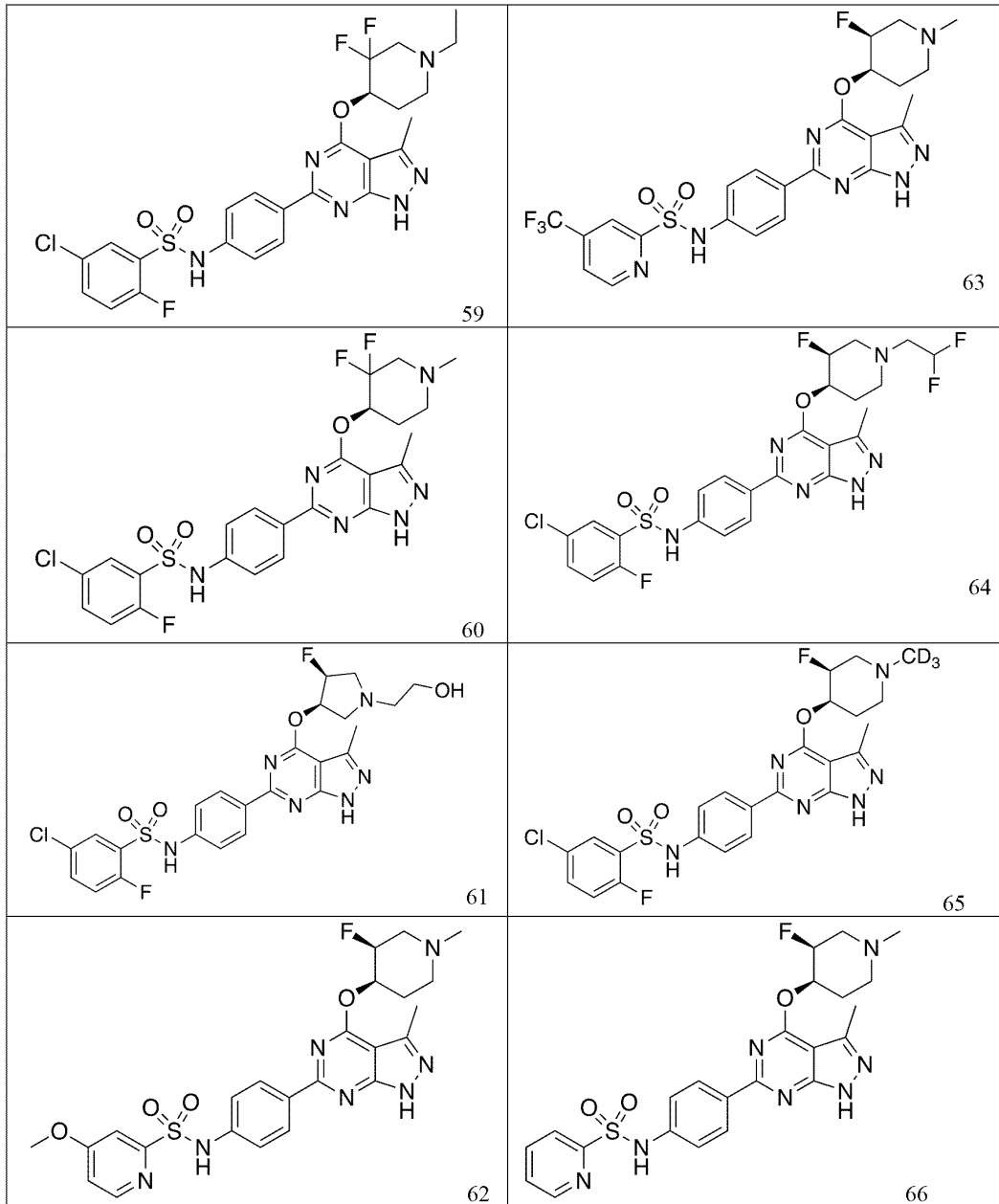
[1180]



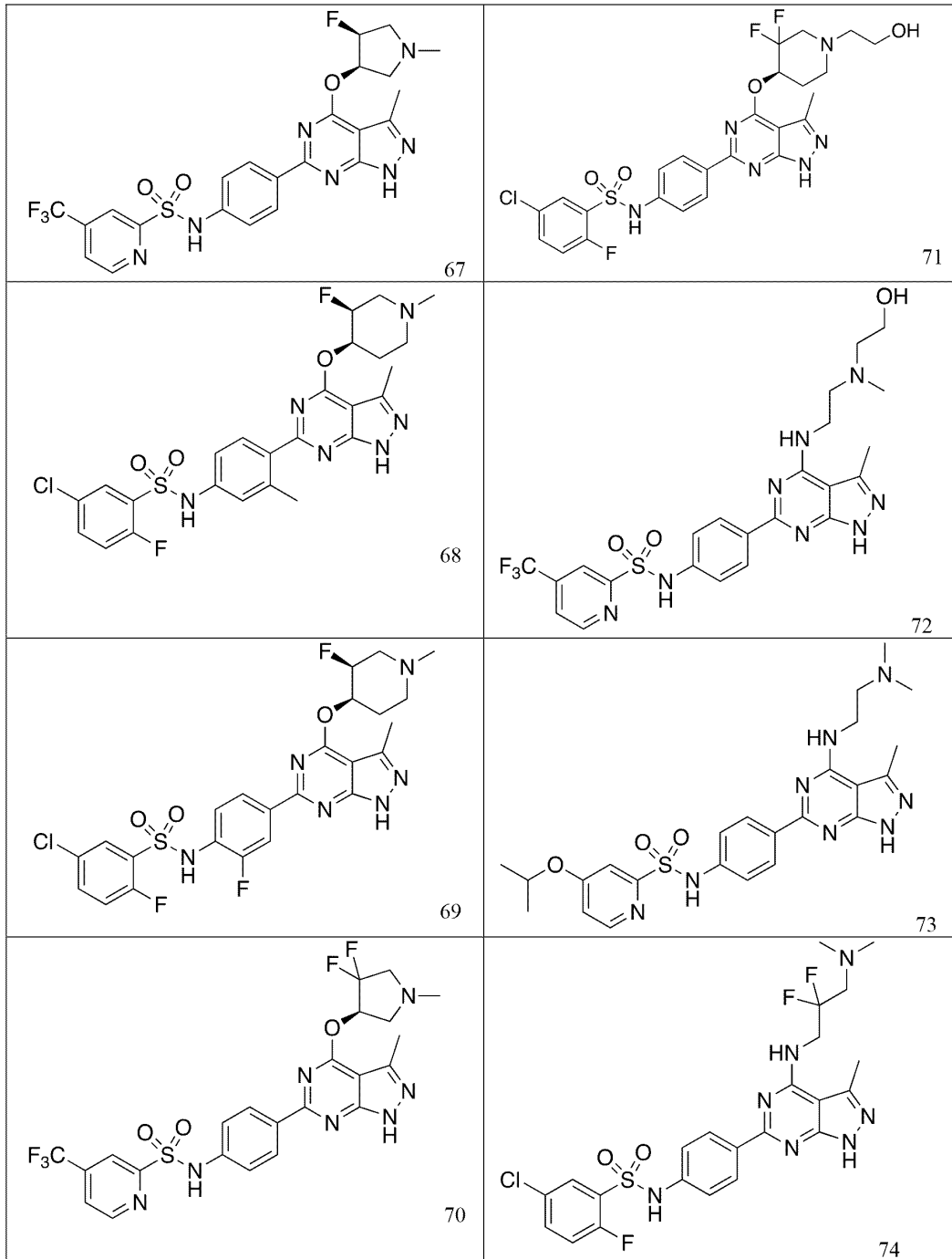
[1181]



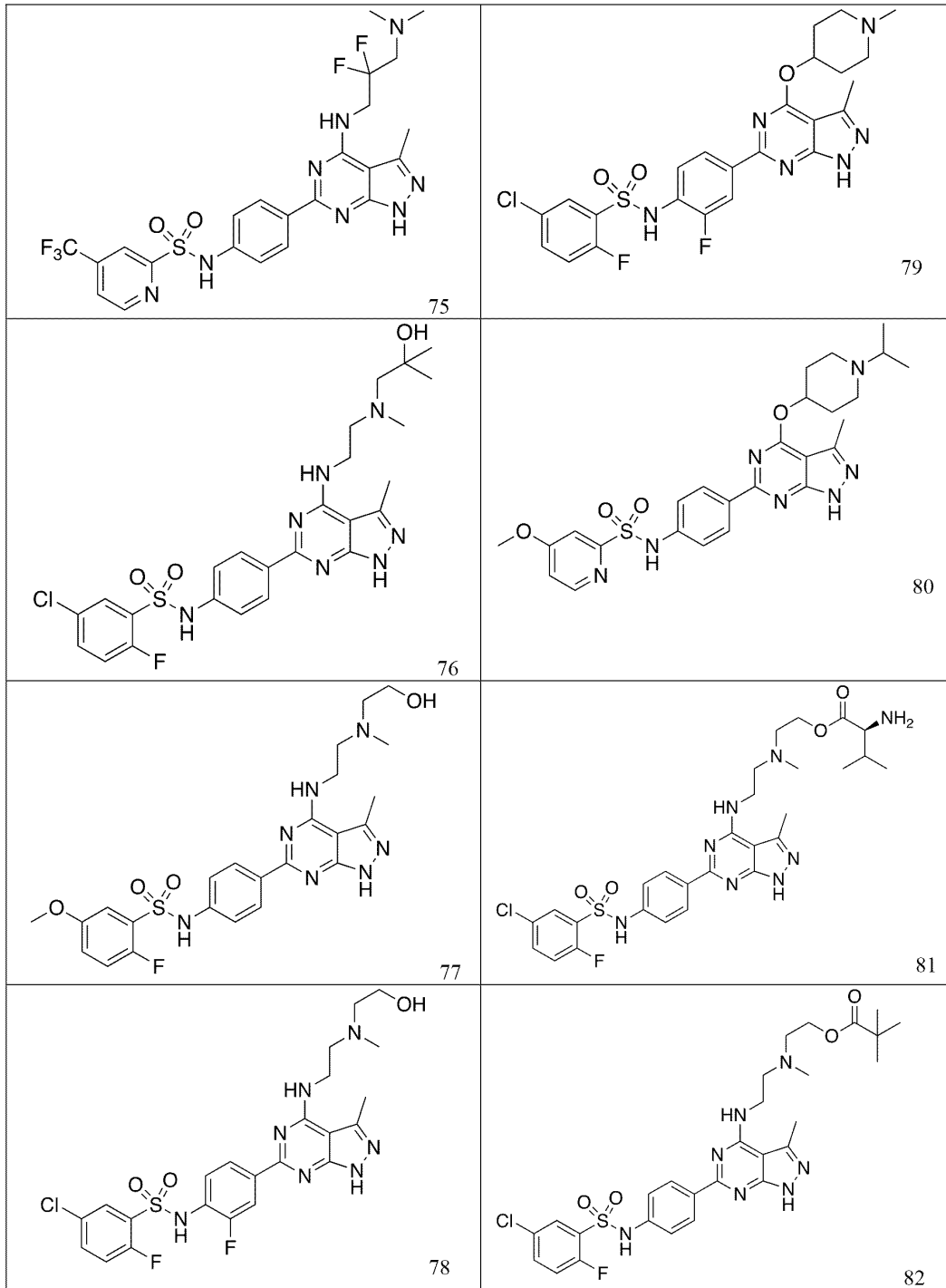
[1182]



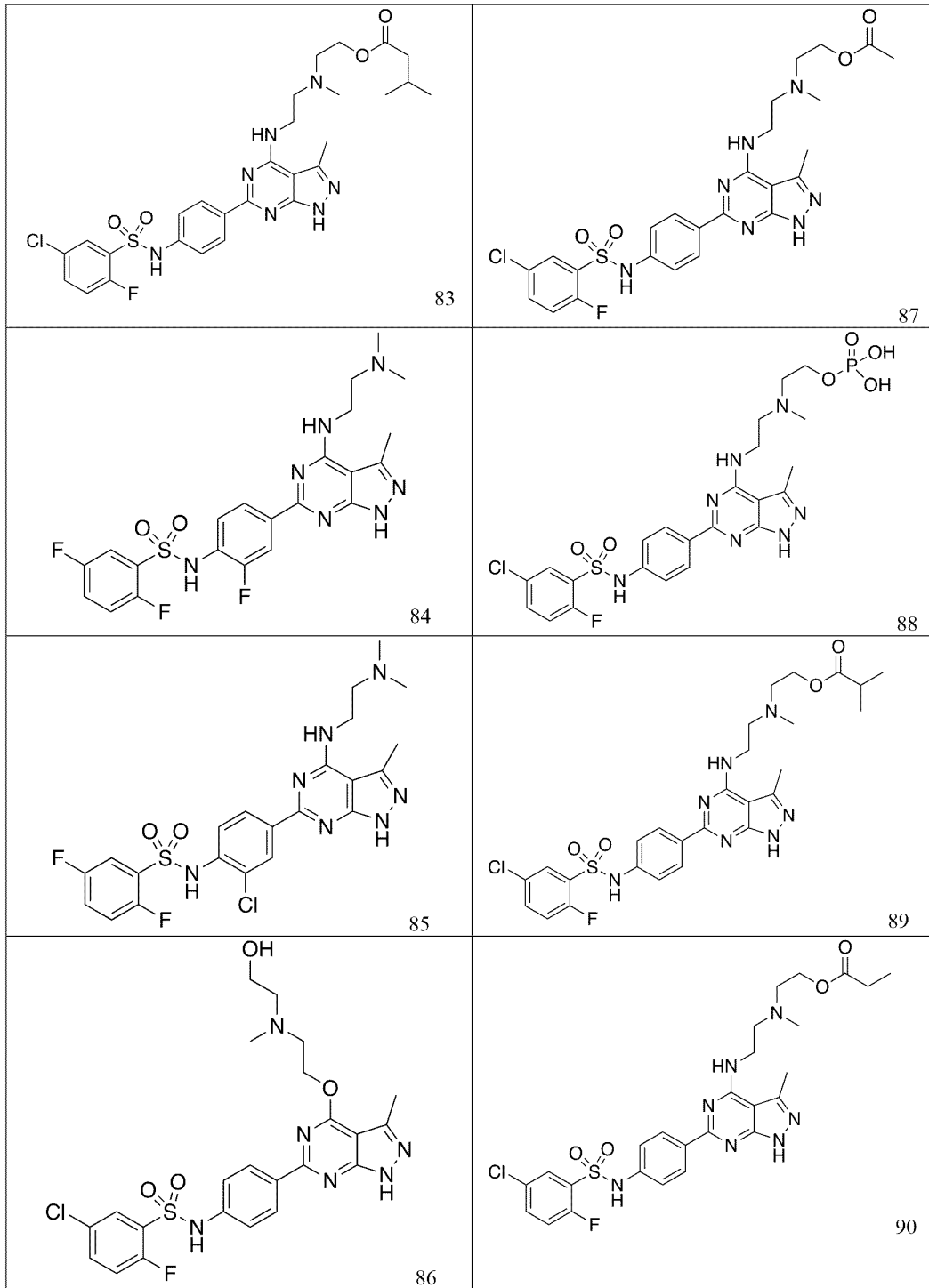
[1183]



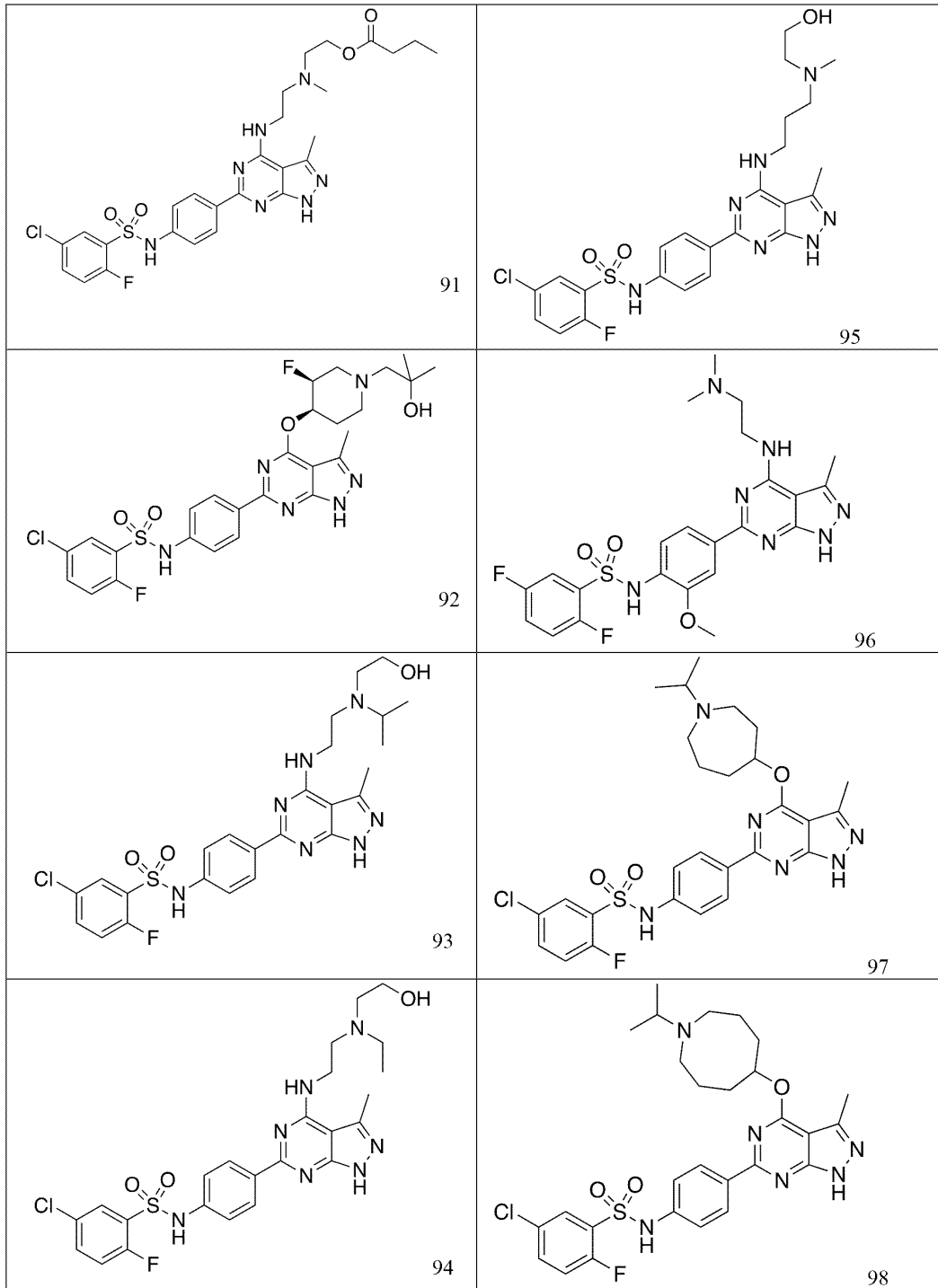
[1184]



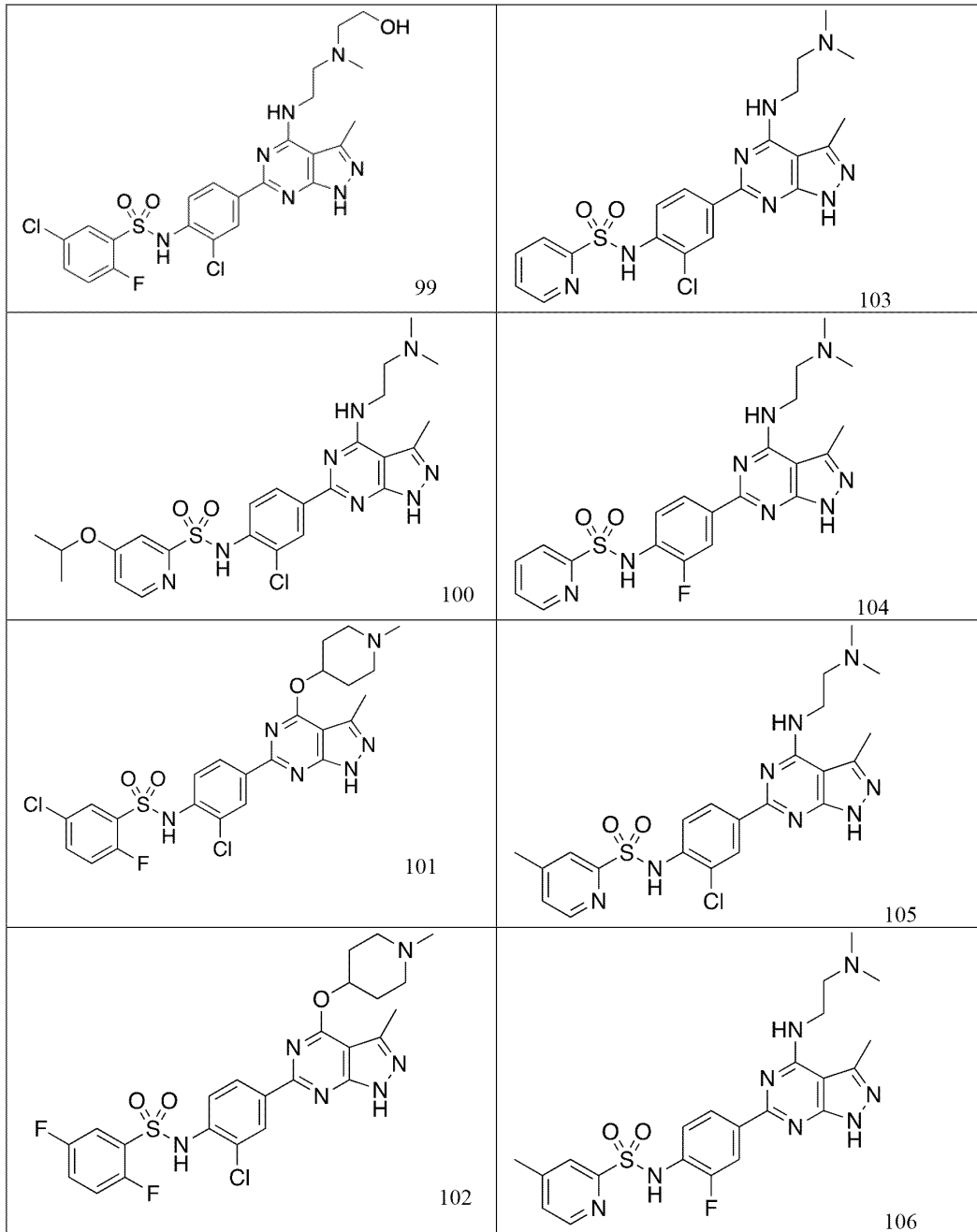
[1185]



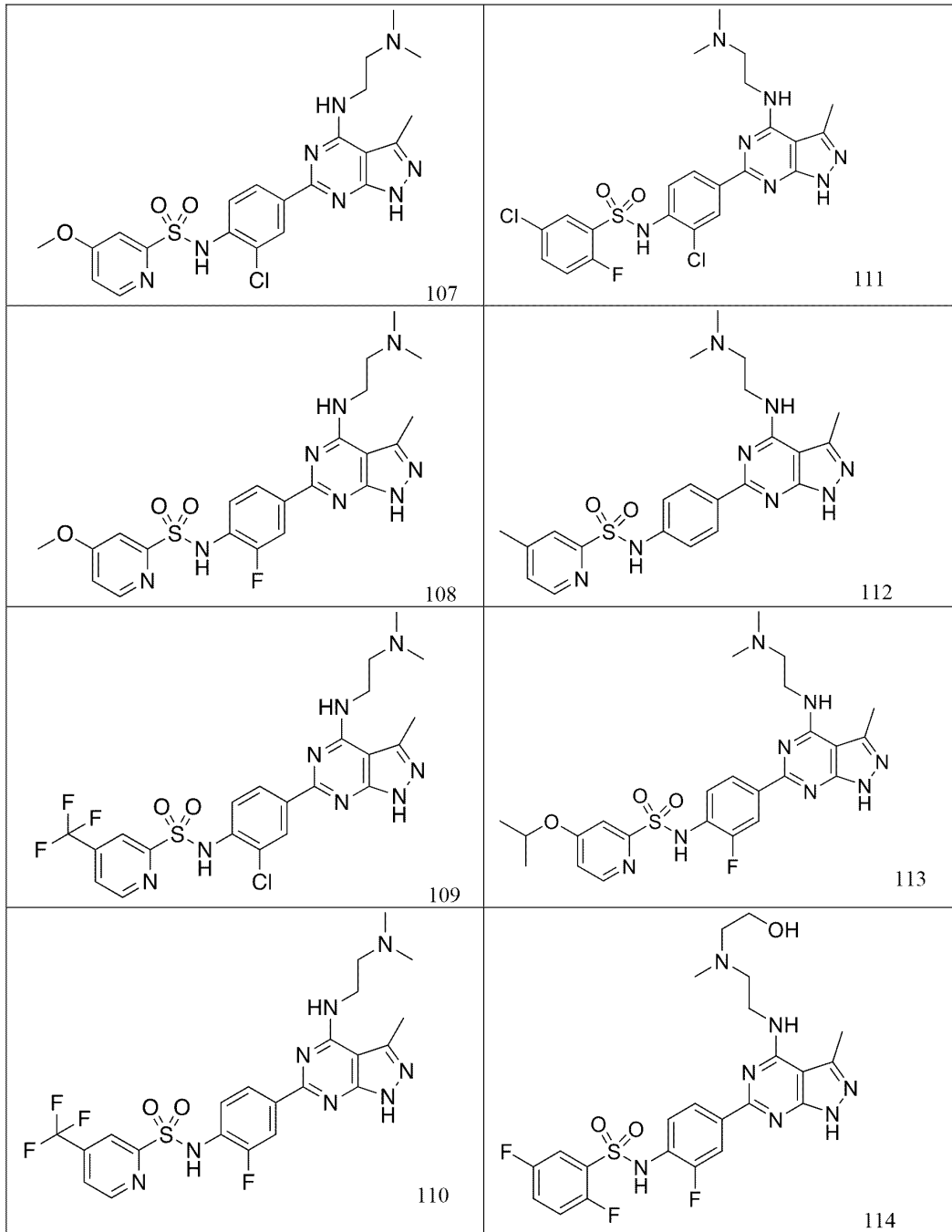
[1186]



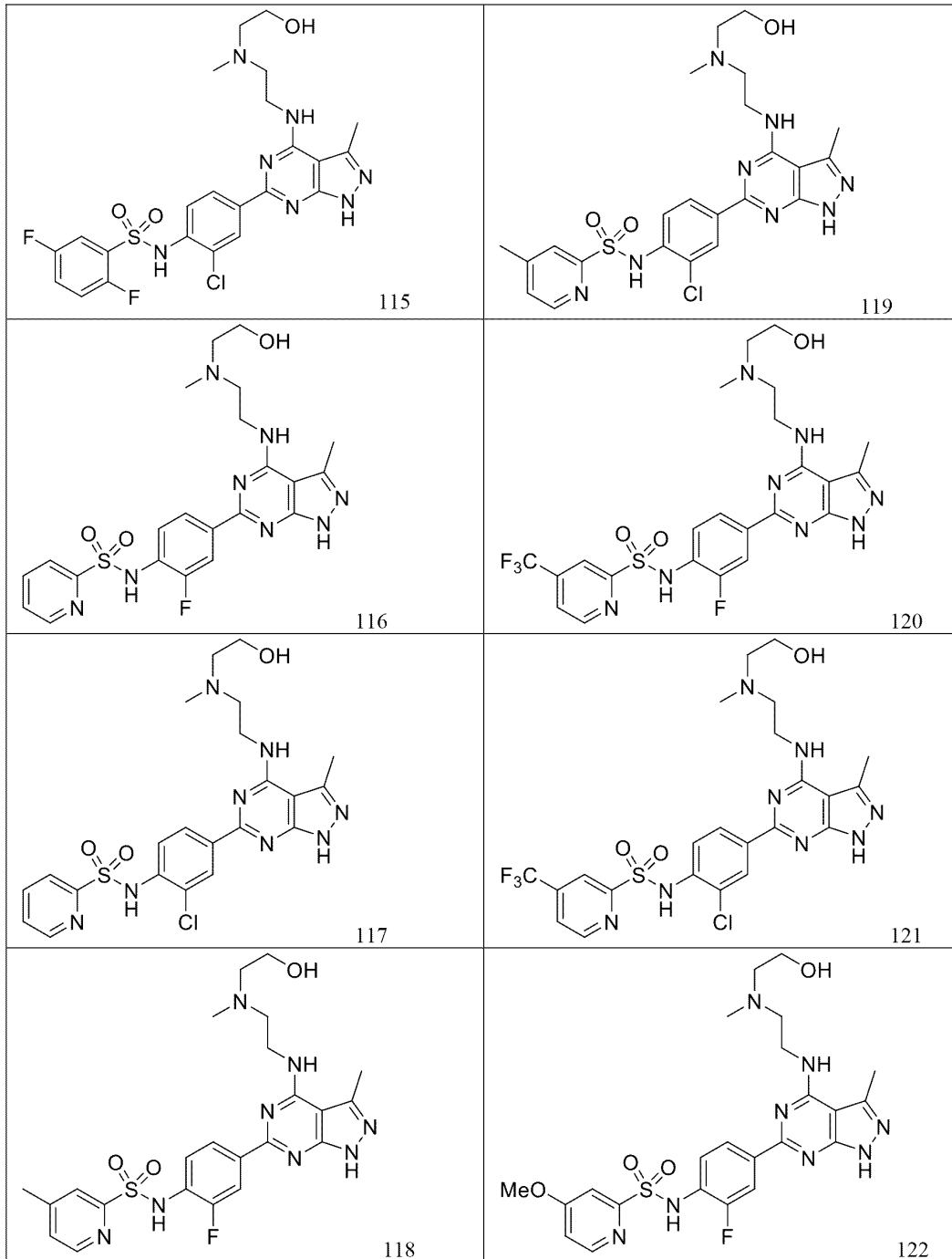
[1187]



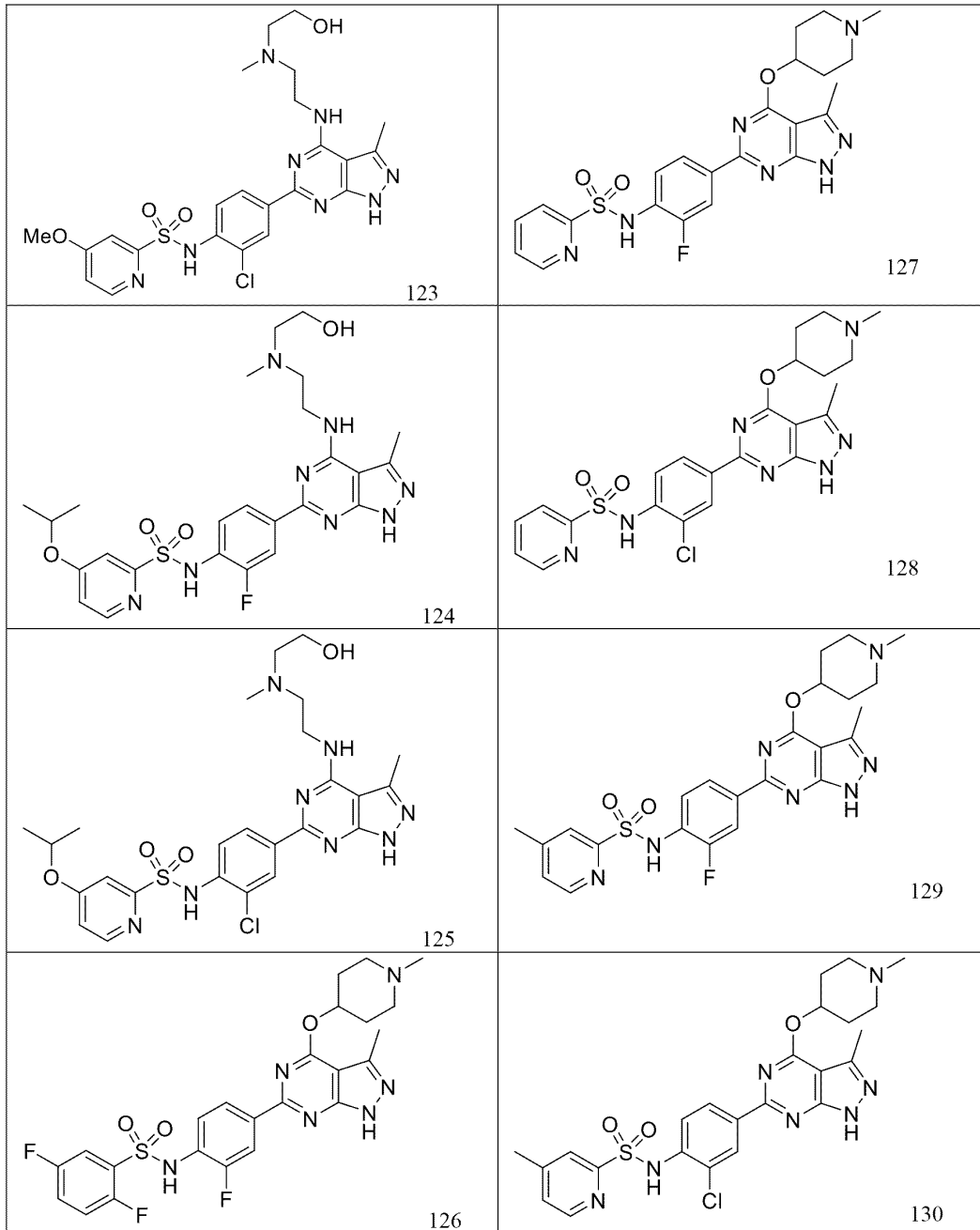
[1188]



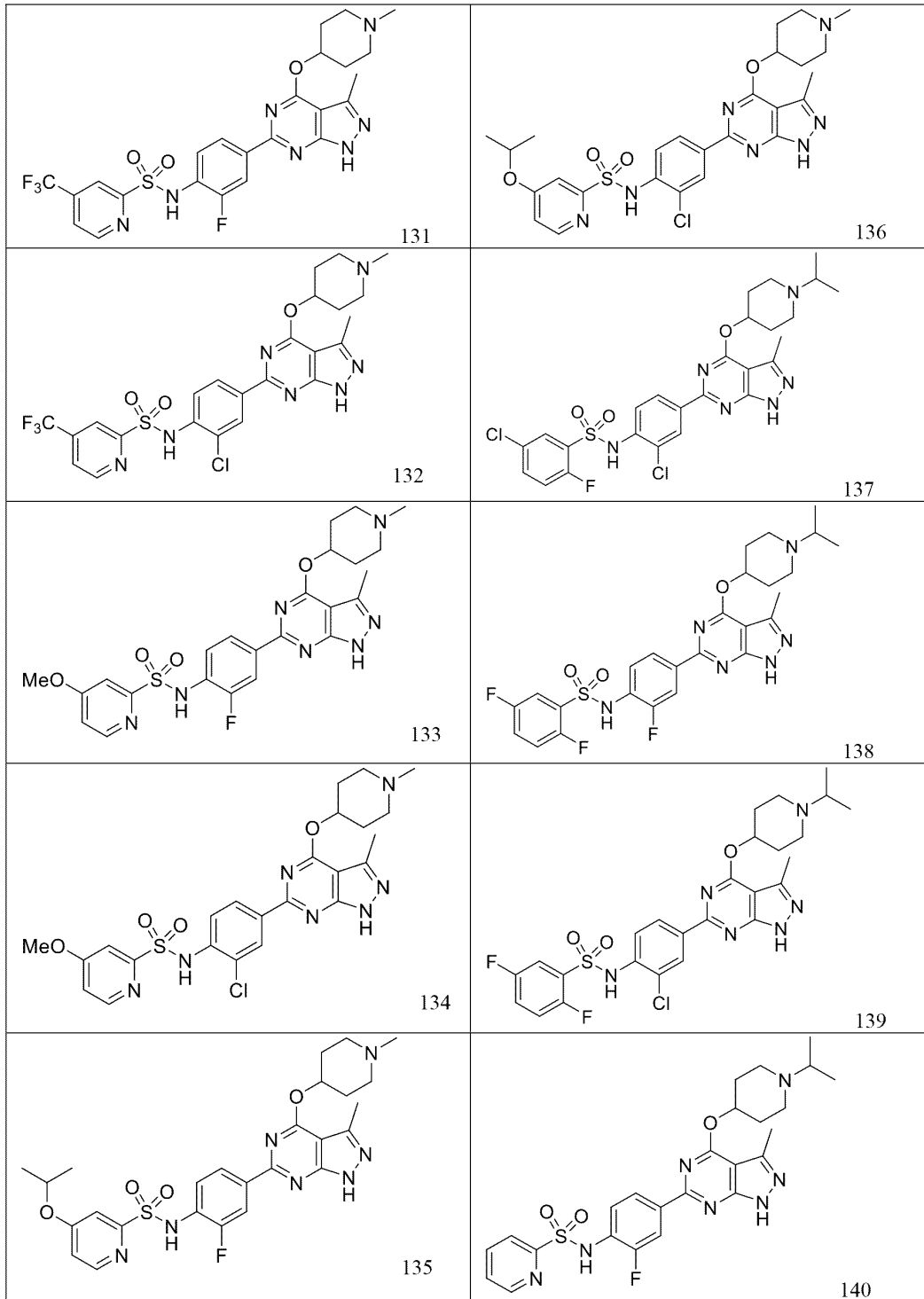
[1189]



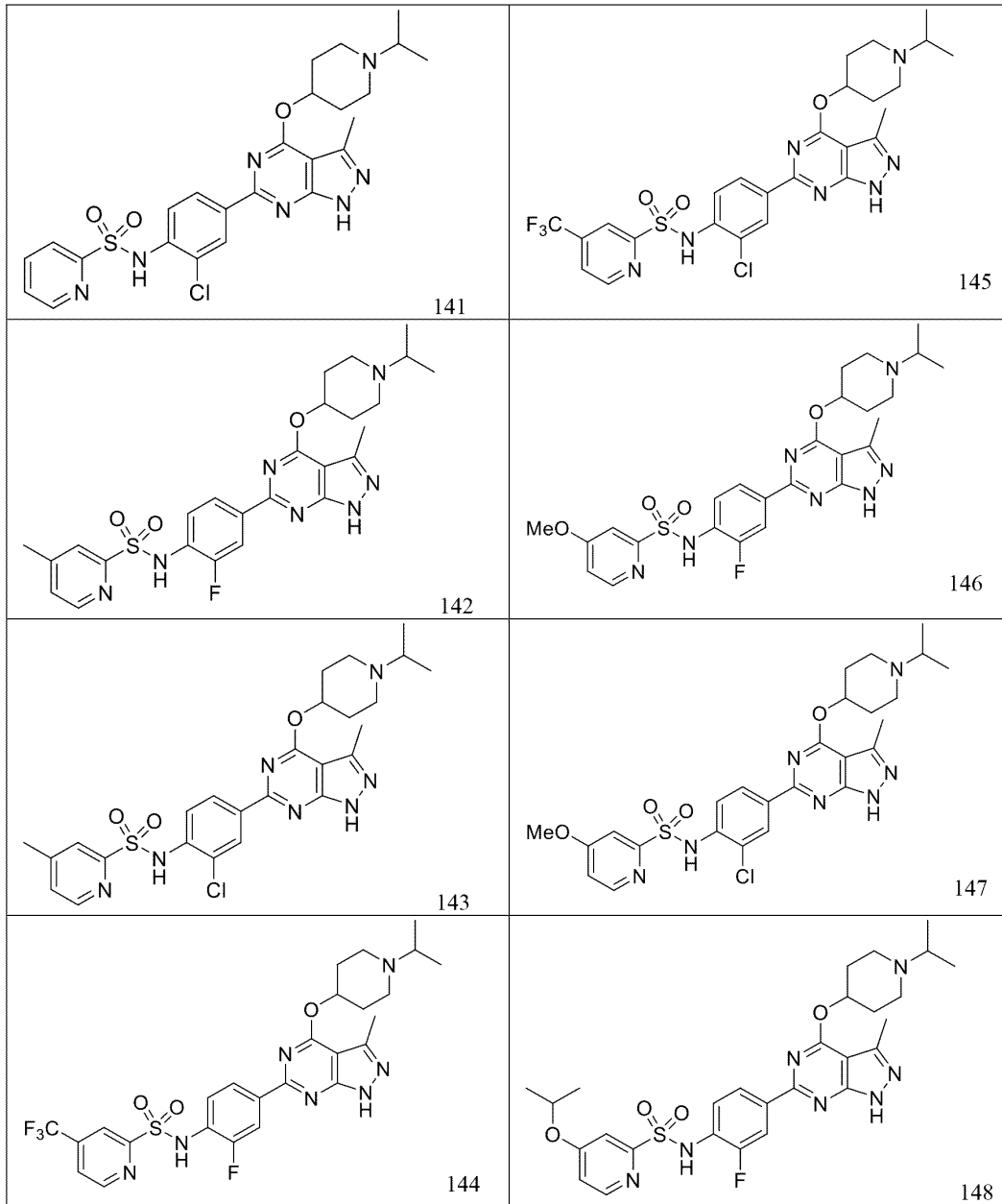
[1190]



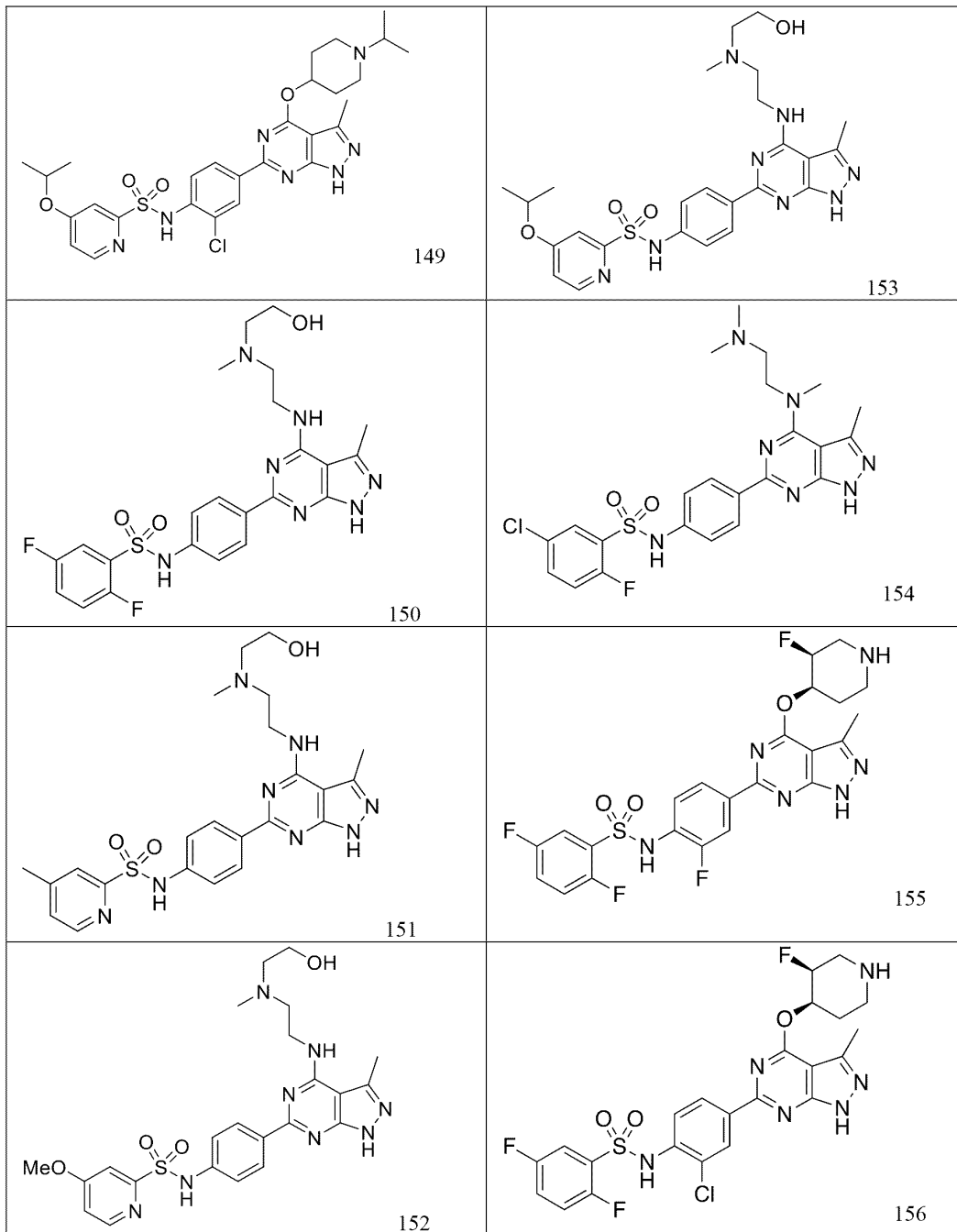
[1191]



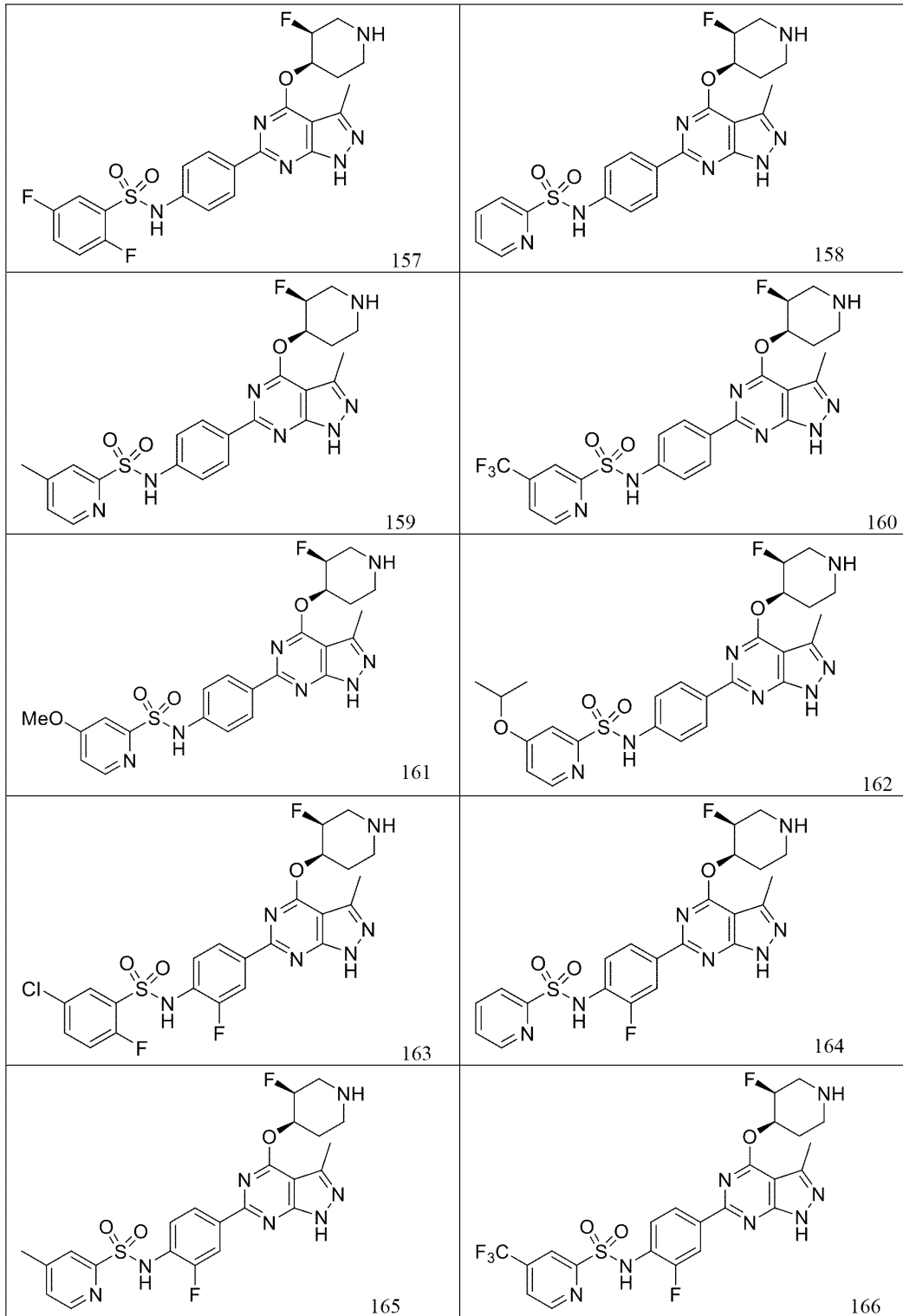
[1192]



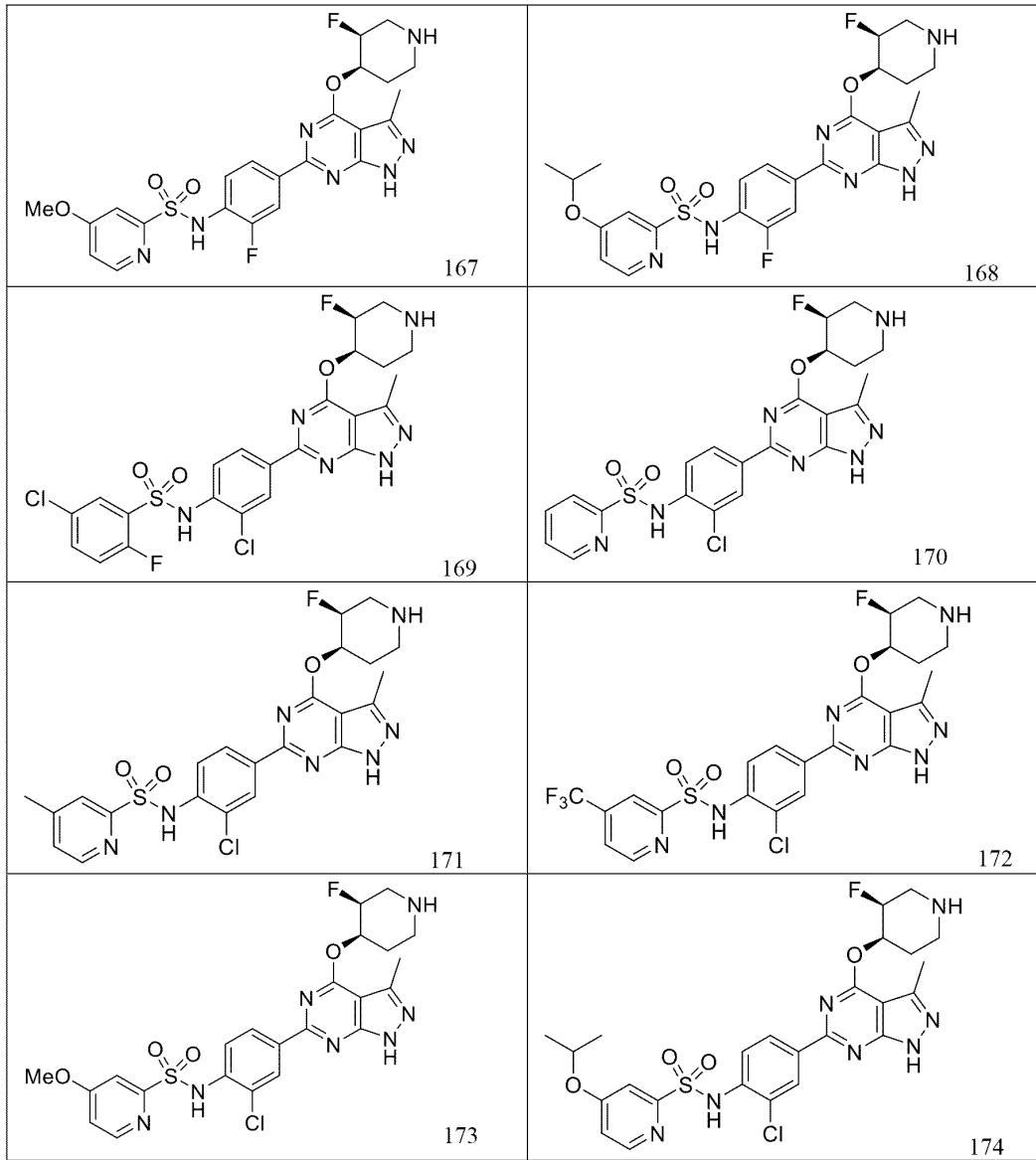
[1193]



[1194]



[1195]



[1196]

[1197]

생물학적 활성

[1198]

• **SGK1 어세이**

[1199]

합성된 화합물의 SGK-1 저해 능력은, 효소 어세이에서, ATP에서 세린/트레오닌 잔기로의 포스페이트 전달을 촉매작용하는 단리된 SGK1 효소의 능력에 대해 미치는 영향을 측정함으로써 평가되었으며, 세포 어세이에서 NanoBRET 표적 결합 어세이 키트를 사용함으로써 평가되었다.

[1200]

효소적 활성 어세이. 플루오레세인 라벨링된 기질 펩티드, FLPeptide 6 (PerkinElmer, 미국 월섬 소재, Cat. No: 760350)에서 단리된 효소에 의해 ATP로부터 세린/트레오닌 잔기로의 포스페이트의 전달을 저해하는 화합물의 능력을 측정함으로써 화합물들을 SGK-1 활성화에 대해 테스트하였다. 효소 반응은, 10 MgCl₂, 0.010% Brij-35, 2 DTT, 0.05% BSA, 1 EGTA, 50 HEPE (pH7.5) 및 0.665 nM SGK를 함유하는 15 μL의 용액 (1 mM 단위) 및 10 MgCl₂, 0.010%의 Brij-35, 2 DTT, 0.05% BSA, 1 EGTA, 50 HEPES (pH 7.5), 6 μM의 FLPeptide 및 80 μM의 ATP를 함유하는 5 μL의 용액 2를 첨가함으로써 개시하였다. 실온에서 90분 동안 플레이트를 인큐베이션한 후, 75 μL의 정지 완충제 (0.5 M EDTA)를 첨가해 반응을 종결시켰다. 샘플을 EZ 리더를 이용하여 분석하였다. 화합물 용량 반응의 결정을 위해, DMSO 중의 제조된 화합물의 스톱 용액을 희석하고, 10 μM 최종 농도에서 시작하여 10 포인트, 3배 희석 시리즈에서 이중으로 테스트하였다.

[1201]

세포 효소 활성 검정. 세포 SGK1-키나아제 활성을 SGK1 NanoBRET™ 표적 결합 (TE) 세포내 키나아제 어세이 키트를 이용하여 결정한다. BRET 방법은 루시페라아제-컨쥬게이션된 표적 단백질 및 형광-라벨링된 추적 분자의 공간적 근접성에 의존하는 광학 시그널의 방출에 의존한다. 그에 따라 경쟁적 저해제에 의한 추적자의 변위는

분명한 BRET 시그널을 감소시킨다. 돌베코 변형 이글 배지(DMEM)에서 배양한 HEK293 세포에 9 ug/mL Carrier DNA 및 1 ug/mL SGK1-NanoLuc 융합 벡터로 형질감염시키고, 지질: DNA 복합체를 1:20 (v:v) 세포 현탁액과 혼합한다. 형질감염된 세포를 96-웰 플레이트에서 2000개 세포/100 μ L/세포로 시딩하고, 밤새 인큐베이션하였다. 밤새 인큐베이션 후, 5 μ L 20 \times NanoBRET 추적자를 웰 당 첨가한 후 (최종 0.5 μ M), 웰 당 10 μ L 10x cpd 용액을 2시간 동안 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 이어서, 50 μ L 3 \times 완전한 기질 용액을 웰 당 첨가하고, Synergy 4 플레이트 리더를 이용하여 실온에서 15-30분 평형화 후 발광 시그널을 관독하였다.

[1202]

[표 B]

SGK-1 활성의 저해에 대한 IC₅₀ 값

| 화합물 번호 | SGK1 (IC ₅₀ nM) [20 μM ATP] | 세포 전체 SGK1 (IC ₅₀ nM) |
|--------|--|----------------------------------|
| 1 | 1042 | |
| 2 | 376 | |
| 3 | 511 | |
| 4 | 3050 | |
| 5 | 2071 | |
| 6 | 689 | |
| 7 | 67.4 | |
| 8 | 1.64 | |
| 9 | 0.73 | 7 |
| 10 | 1.61 | |
| 11 | 2.41 | |
| 12 | 16.9 | |
| 13 | 11.7 | |
| 14 | 4065 | |
| 15 | 8.66 | |
| 16 | 398 | |
| 17 | 1.80 | 195 |
| 18 | 1.35 | 193.9 |
| 19 | 17.5 | 6792 |
| 20 | 52.7 | >10000 |
| 21 | 68.8 | >10000 |
| 22 | 0.272 | 113.5 |
| 23 | 21.7 | 7290 |
| 24 | 3.7 | 1446 |
| 25 | 1.7 | 108 |
| 26 | 3.9 | 185 |
| 27 | 1.2 | 88 |
| 28 | 1.32 | 5.15 |
| 29 | 0.595 | 3 |
| 30 | 2.05 | 278 |
| 31 | | 4015 |
| 32 | 9.46 | 629 |
| 33 | 5.75 | 255 |
| 34 | 2.47 | 44 |
| 35 | | 151 |
| 36 | | >10000 |
| 37 | | 119 |
| 38 | <0.508 | 20.5 |
| 39 | | 279 |
| 40 | | 2275 |
| 41 | | 50 |
| 42 | 1.08 | 16 |
| 43 | | 19 |
| 44 | | 11 |
| 45 | 1.47 | 90.2 |
| 46 | 2.44 | 31 |
| 47 | 5.97 | 31 |
| 48 | 1.82 | 75 |
| 49 | 8.68 | 76 |

[1203]

| | | |
|-----|--------|-----|
| 50 | 3.04 | 5 |
| 51 | | 15 |
| 52 | | 58 |
| 53 | 2.96 | 11 |
| 54 | | 62 |
| 55 | | 76 |
| 56 | 5.43 | 25 |
| 57 | | 71 |
| 58 | 6.12 | 42 |
| 59 | | 233 |
| 60 | | 55 |
| 61 | | 47 |
| 62 | | 36 |
| 63 | 5.97 | 141 |
| 64 | | 233 |
| 65 | | 22 |
| 66 | 3.830 | 239 |
| 67 | | 116 |
| 68 | 1.268 | 52 |
| 69 | 1.391 | 11 |
| 70 | | 585 |
| 71 | 1556 | |
| 72 | >10000 | |
| 73 | 0.631 | 92 |
| 74 | 349 | |
| 75 | 5890 | |
| 77 | | 256 |
| 78 | 1.044 | 181 |
| 79 | 3.061 | 15 |
| 80 | 1.232 | 34 |
| 84 | <0.508 | 89 |
| 85 | 0.6 | 52 |
| 86 | 1.600 | 86 |
| 92 | | 238 |
| 93 | | 387 |
| 94 | | 250 |
| 95 | | 627 |
| 96 | 1.087 | 85 |
| 154 | 0.98 | 65 |
| 155 | | 34 |
| 156 | | 21 |

[1204]

용해도

[1205]

[1206]

FeSSIF 완충제를 제조하기 위한 완충제를, 대략 900 mL 초순수 중에 4.040 g의 NaOH, 8.650 g의 아세트산 및 11.874 g의 NaCl을 용해시켜 제조하고, 이 용액의 pH를 1 N NaOH 또는 1 N HCl을 이용하여 5.0으로 조정하였다. 용액을 초순수를 이용해 1000 mL로 실온에서 희석하였다. 11.200 g의 FaSSIF, FeSSIF 및 FaSSGF 파우더를 약 500 mL의 완충제에 첨가하였다. 파우더가 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 완충제로 1000 mL로 실온에서 희석하였다. 실온에서는 48시간 이내에 사용 가능하며, 37°C에서는 24시간 이내에 사용 가능하다.

[1207]

스톡 용액의 제조 테스트 화합물 및 대조군 화합물 프로게스테론의 스톡 용액을 10 mM의 농도에서 DMSO 중에서 제조하였다.

[1208]

용해도 측정 절차 30 µL의 스톡 용액 (10 mM)의 각 샘플을 적절한 96웰 랙에 순서대로 배치하고, 970 µL의 FeSSIF 또는 PBS pH 7.4를 캡이 없는 용해도 샘플 플레이트의 각 바이알에 첨가하였다. 어세이를 이중으로 수행하였다. 각각의 바이알에 교반 스틱 하나를 추가하고, 몰딩된 PTFE/실리콘 플러그를 이용하여 밀봉하였다. 이어서, 용해도 샘플 플레이트를 Eppendorf Thermomixer Comfort 플레이트 웨이커에 옮기고, 25°C에서 1100 RPM으로 2시간 동안 진탕하였다. 2시간의 완료 후, 플러그를 제거하고, 교반 스틱을 커다란 자석을 이용해 제거하고, 용해도 샘플 플레이트로부터의 샘플을 필터 플레이트로 옮겼다. 진공 매니폴드를 이용해, 모든 샘플을

여과하였다. 5 µL의 분취량을 여과물로부터 취한 후 5 µL DMSO 및 490 µL의 H2O와 아세트니트릴의 혼합물을 첨가하였다. 회석 계수를 용해도 값 및 LC-MS 시그널 반응에 따라 변경했다.

[1209] **3 µM 표준(STD) 제조** 10 mM DMSO STD 플레이트로부터, 15 µL를 나머지 빈 플레이트에 옮긴 다음, 485 µL의 DMSO를 상기 플레이트에 첨가해 STD 농도를 300 µM로 만들었다. 300 µM DMSO STD 플레이트로부터, 5 µL DMSO STD를 남은 빈 플레이트에 옮긴 다음, 5 µL FeSSIF 또는 PBS pH 7.4 및 490 µL의 H2O와 아세트니트릴의 혼합물을 그 플레이트에 첨가해, 최종 STD 농도를 3 µM로 만들었다. 표준 샘플의 농도를 LC-MS 시그널 반응에 따라 변경하였다.

[1210] **샘플 분석 절차** 플레이트를 웰 플레이트 오토샘플러에 놓았다. 샘플을 LC-MS/MS 분석으로써 평가하였다(LC 시스템: Shimadzu, MS 분석: ESI 인터페이스가 있는 Triple Quad™ 5500 기기, AB Inc (캐나다 소재), 방법: 온도 40°C, 주입 부피: 1 µL 또는 2 µL, 컬럼: XSelect Hss T3 2.5 µm (2.1×50 mm) 컬럼 XP, 이동상: 수 중 0.1% 포름산 (A) 및 아세트니트릴 중 0.1% 포름산 (B) 및 용리 속도: 1.0 mL/분)

[1211] **데이터 분석** 모든 계산은 Microsoft Excel을 이용하여 수행하였다. 여과물을 질량 스펙트럼 피크 동정 및 정량화와 커플링된 LC를 이용해 알려진 농도의 표준에 대해 분석하고 정량화하였다. 테스트 화합물 및 대조군 화합물의 용해도 값을 하기와 같이 계산하였다:

$$[\text{샘플}] = \frac{\text{면적}_{\text{샘플}} \times \text{INJVOL}_{\text{Std}} \times \text{DF}_{\text{샘플}} \times [\text{STD}]}{\text{면적}_{\text{Std}} \times \text{INJVOL}_{\text{샘플}}}$$

[1212]


[1213] 규정된 한계 내에 있지 않는 화합물의 임의의 값들은 거부하고, 실험을 반복하였다.

[1214] [표 C]

화합물의 용해도

| 화합물 번호 | 용해도 PBS pH 7.4 (μM) | 용해도 FeSSiF (μM) |
|--------|---------------------|-----------------|
| 1 | 290 | 279 |
| 2 | 59.1 | 291 |
| 3 | 19 | 325 |
| 4 | 293 | 17.6 |
| 5 | 40 | 315 |
| 6 | 299 | 258 |
| 7 | 23 | 324 |
| 8 | 0.23 | 91 |
| 9 | 8.5 | 289 |
| 12 | 2.5 | 33 |
| 13 | <0.12 | 5.81 |
| 15 | 282 | 289 |
| 17 | 1.12 | 202 |
| 18 | 52 | 268 |
| 19 | 37 | 297 |
| 20 | 82 | 277 |
| 21 | 2.26 | 302 |
| 22 | 8.37 | 289 |
| 23 | 13.7 | 274 |
| 24 | 278 | 300 |
| 25 | 15.6 | 301 |
| 26 | 5.10 | 285 |
| 27 | 36.5 | 256 |
| 28 | 1.7 | 293 |
| 29 | 3 | 245 |
| 30 | 295 | 276 |
| 33 | 3.8 | 298 |
| 38 | 15.9 | 298 |
| 45 | 7.98 | 277 |
| 46 | 0.70 | 174 |
| 47 | 16.8 | 211 |
| 48 | 63.6 | 178 |
| 49 | 0.27 | 265 |
| 53 | 11.3 | 283 |
| 55 | 1.37 | 244 |
| 56 | 0.48 | 73.7 |
| 58 | 0.92 | 262 |
| 62 | 0.36 | 16.2 |
| 63 | 1.9 | 205 |
| 64 | <0.24 | 6.43 |
| 65 | 0.73 | 210 |
| 66 | 1.51 | 32.9 |
| 73 | 265 | 311 |
| 78 | 16 | 275 |
| 79 | 2.6 | 321 |
| 84 | 3.38 | 297 |
| 85 | 4.5 | 315 |
| 86 | 0.66 | 75 |
| 87 | 0.60 | 290 |
| 154 | 1.61 | 136 |

[1215]

 키나아제 선택성

[1216]

하기의 화합물을 KinaseSeeker™ 어세이를 이용해 10 μM에서 50-키나아제 혼합 패널에 대해 프로파일링하였다.

[1217]

혼합 키나아제 패널:

[1218]

AKT1, AKT2, AKT3, PDK1/PDPK1, PKA/PRKACA, PKC-ε/PRKCE, PKG1/PRKG1, PKX/PRKX, RPS6KA3/RSK2, RPS6KA4/MSK2, YANK2, AMPK-α1/AMPK, CAMK1D, CAMK2D, DAPK3, MARK1, MARK2, PIM1, SNF1LK/SIK1,

[1219]

SNF1LK2/SIK2/QIK, CLK2, CDK5, p38- α /MAPK14, AAK1, AURKA, AURKB, AURKC, PLK4, SLK, TAOK1, YSK1, ABL1, DDR1, EPHA5, EPHB2, FLT1/VEGFR1, FLT3, HCK, IGF1R, ITK, KIT, MUSK, PDGFRB, PTK2B/PYK2, SRC, TNK1, VEGFR2/KDR/FLK1, ACVR2A/ACVR2, MLK2/MAP3K10, MLK3/MAP3K11.

[1220] **어세이 디자인** KinaseSeeker는 저해제에 의한 활성 부위 의존 프로브의 변위가 발광 시그널의 변화에 의해 측정되는 균일 경쟁 결합 어세이이다. 발광 판독값은 테스트 화합물로부터의 최소한의 간섭 및 낮은 백그라운드를 가진 매우 민감하고 강력한 어세이로 변환된다.

[1221] **어세이 방법** 10 mM 스톱의 화합물을 DMSO 중에서 250 μ M의 농도로 희석하였다. 프로파일링 캠페인을 개시하기 이전에, 화합물을 스플릿-루시페라아제에 대한 위양성에 대해 평가하였다. 이어서, 화합물을 각각의 키나아제에 대해 이중으로 스크리닝하였다. 키나아제 어세이에 있어서, 각각의 Cf1uc-키나아제를 90분간 30°C에서 무세포 시스템 (세포 용해물)을 이용하여 Fos-Nf1uc에 따라 변환하였다. 1 μ L의 DMSO (저해제 대조군 부재) 또는 DMSO 중의 화합물의 용액 (10 μ M 최종 농도)을 함유하는 상기 용해물의 24 μ L 분취량을 2시간 동안 실온에서 키나아제 특이적 프로브의 존재 하에서 인큐베이션하였다. 80 μ L의 루시페린 어세이 시약을 각각의 용액에 첨가하고, 발광도를 루미노미터 상에서 즉시 측정하였다.

$$\% \text{ 저해} = \frac{ALU_{\text{대조군}} - ALU_{\text{샘플}}}{ALU_{\text{대조군}}} \times 100$$

[1222]

[1223] 모든 키나아제에 대한 프로파일링 데이터는 % 저해 vs 프로파일링된 키나아제로서 플롯팅되었다. 키나아제에 대한 화합물의 영향을 나타내는 히트 맵도 또한 생성하였다.

[1224]

[표 D]

화합물의 키나아제 선택성

| 화합물 번호 | 키나아제-선택성 10 μ M에서 >50% |
|--------|----------------------------|
| 7 | 0 |
| 8 | 10 |
| 9 | 11 |
| 12 | 2 |
| 18 | 9 |
| 21 | 0 |
| 22 | 10 |
| 23 | 0 |
| 24 | 0 |
| 28 | 12 |
| 38 | 13 |
| 45 | 2 |
| 50 | 14 |
| 58 | 14 |
| 63 | 12 |
| 69 | 15 |
| 73 | 1 |
| 78 | 13 |
| 79 | 15 |
| 84 | 4 |
| 85 | 13 |
| 86 | 9 |

[1225]

[1226]  hERG

[1227] **세포주 및 세포 배양** hERG 안정적으로 발현된 HEK 293 세포주 (Cat# K1236)를 Invitrogen으로부터 구입하였다. 세포를, 85% DMEM, 10% 투석된 FBS, 0.1 mM NEAA, 25 mM HEPES, 100 U/mL 페니실린-스트렙토마이신 및 5 μ g/mL 블라스티디딘 및 400 μ g/mL 제네타신에서 배양하였다. 세포를 일주일에 대략 3회 TrypLE™ Express를 이용하여 분할하고, ~40% 내지 ~80% 컨플루언스(confluence)에서 유지하였다. 어세이 이전, 세포를 6 cm 세포 배양 디쉬 당 5 \times 105개의 세포로 커버슬립으로 옮기고, 48시간 동안 1 μ g/mL에서 독시사이클린으로

유도하였다.

[1228] **용액 제조** 세포의 용액 (mM): 132 NaCl, 4 KCl, 3 CaCl₂, 0.5 MgCl₂, 11.1 글루코오스 및 10 HEPES (7.35로 pH 조정, NaOH 이용). 세포내 용액 (mM): 140 KCl, 2 MgCl₂, 10 EGTA, 10 HEPES 및 5 MgATP (7.35로 pH 조정, KOH 이용)

[1229] **테스트 화합물을 위한 작업 용액 제조** SOP-ADMET-MAN-007에 따라 스톡 용액으로서 최종 농도 10 mM로 DMSO에서 테스트 화합물을 초기에 제조하였다. 이어서, 각각의 화합물의 스톡 용액을 DMSO를 이용하여 1:3의 비로 계단 희석해, 3.33, 1.11 및 0.37 mM을 포함하는 추가의 3개의 중간 용액을 제조하였다. hERG 어세이 전, 작업 용액의 최종 농도가 10, 3.33, 1.11 및 0.37 mM이 되도록, 세포의 용액을 이용하여 1000배로 10, 3.33, 1.11- 및 0.37-mM 중간 용액의 희석으로 작업 용액을 제조하는 한편, 10 mM DMSO 스톡의 333.333-배 희석으로 30 μM 작업 용액을 제조하였다. 작업 용액에서 최종 DMSO 농도는 0.1-0.3% (v/v) 범위로 유지하였다. 30, 10, 3.33, 1.11 및 0.37 μM을 포함하는 5가지의 용량의 존재 하에서 hERG 전류를 IC₅₀ 결정을 위해 측정하였다.

[1230] **데이터 분석** 퍼센트 전류 저해를 하기의 방정식을 이용하여 계산하였다.

$$\text{피크 전류 저해} = \left(1 - \frac{\text{피크 테일 전류}_{\text{화합물}} - \text{피크 테일 전류}_{\text{양성 대조군}}}{\text{피크 테일 전류}_{\text{블랭크 비허랄}} - \text{피크 테일 전류}_{\text{양성 대조군}}} \right) \times 100$$

[1231]

[1232] 테스트 화합물의 용량 반응 곡선을 Graphpad Prism 8.0을 이용해 테스트 화합물의 농도에 대해 % 저해로 플롯팅 하고, 데이터를 가변 기울기가 있는 S자형 용량-반응 곡선에 적합시켰다.

[1233]

[표 E]

화합물의 hERG 값

| 화합물 번호 | hERG (IC50, nM) |
|--------|-----------------|
| 7 | 5402 |
| 9 | 1539 |
| 12 | >30000 (34%) |
| 15 | >30000 (17%) |
| 17 | 1857 |
| 18 | >10000 (19%) |
| 19 | >10000 (9%) |
| 20 | >30000 (10%) |
| 21 | >10000 (17%) |
| 22 | 22847 |
| 23 | >30000 (20%) |
| 24 | >30000 (18%) |
| 25 | 7780 |
| 26 | 3115 |
| 27 | >30000 (37%) |
| 28 | 1599 |
| 29 | 7429 |
| 30 | 7665 |
| 32 | 2882 |
| 33 | 4774 |
| 34 | 1918 |
| 35 | 3564 |
| 37 | 3541 |
| 38 | 5241 |
| 41 | 982 |
| 42 | 10743 |
| 43 | 2015 |
| 44 | 6165 |
| 45 | 6075 |
| 46 | 3744 |
| 47 | 4683 |
| 48 | 12692 |
| 49 | 31449 |
| 50 | 5255 |
| 51 | 1040 |
| 52 | 8946 |
| 53 | 4664 |
| 54 | 2664 |
| 55 | 20713 |
| 56 | 4727 |
| 57 | 4652 |
| 58 | 4970 |
| 59 | >30000 (43%) |
| 60 | 16436 |
| 61 | 14541 |
| 62 | >30000 (26%) |
| 63 | 5903 |
| 64 | >30000 (43%) |
| 65 | 1730 |

[1234]

| | |
|-----|--------------|
| 66 | >30000 (43%) |
| 67 | 4778 |
| 68 | 725 |
| 69 | 3575 |
| 70 | >10000 (18%) |
| 72 | >30000 (7%) |
| 73 | 5874 |
| 76 | 8503 |
| 77 | >30000 (40%) |
| 78 | 14912 |
| 79 | 1883 |
| 80 | 5117 |
| 84 | 15734 |
| 85 | 4243 |
| 86 | 10267 |
| 93 | 4061 |
| 94 | 5178 |
| 95 | >30000 |
| 96 | 918 |
| 99 | 4184 |
| 154 | 370 |
| 155 | >30000 (42%) |
| 156 | 5707 |

[1235]

[1236] **LQT-환자 유래 심근세포(iPSC-CM)의 활동 전위 기간 (APD)에 대한 영향 연구에 의한 LQT3에 대한 SGK1 저해제의 효능 결정**

[1237] SGK1 저해는 LQT3 환자의 표현형을 나타내는 심근세포의 APD를 감소시키는 것으로 시사된다. SGK1 저해제와 함께 인큐베이션하면 심근세포의 APD가 감소되는데, 이는 FluoVolt 염료를 이용해 세포를 이미징함으로써 조사할 수 있다.

[1238] **심근세포의 분화를 위한 재료 및 방법:** LQT-3 환자로부터 유래된 줄기 세포(iPSC)를 Geltrex (Life Technology, A1413302)로 미리 코팅된 6 cm 디쉬에서 mTeSRTM 배지 (STEMCELL Tech., 85851)에서 배양하고, 37°C 및 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 85% 컨플루언스에서, iPSC를 ReLeSRTM (STEMCELL Tech., 05872)로 분화하고, 24-웰 플레이트로 계대하고, 3-4일 동안 성장하도록 하여 단일층을 생성하였다. 사용된 분화 전략은 이전에 보고되어 있다. 분화를 위해, 배양 배지를, CHIR99021 (TOCRIS, 4423, 작업 농도로서 6 μM)을 함유하는 B27-마이너스 인슐린 (Gibco, A18956-01)로 보충된 25 mM HEPES + RPMI 1640 GlutaMAXTM으로 0일 내지 2일까지 변경하였다. 제2 일에, 배지를 IWP2 (TOCRIS, 3533, 작업 농도로서 5 μM)를 함유하는 RPMI-B27-마이너스 인슐린으로 변경하고, 제4 일까지 인큐베이션하였다. 제4일에, 배지를 다시 일반 RPMI GlutaMAXTM-B27-마이너스 인슐린으로 변경하고, 세포를 이 배지에서, 전형적으로는 대략 제10 일 또는 제12 일인 박동 심근세포가 나타날 때까지 유지하였다. 박동이 관찰된 후, iPSC-CM을 심근세포 유지 배지(DMEM, 페놀 레드 부재, 2% 차콜 스트립트 FBS)에서 유지하였다. 심근세포 분화 및 유지는 24 웰 포맷으로 수행하였다. 각각의 실험 이전에, iPSC-CM은 35 mm 디쉬로 다시 플레이팅하고 1주일간 안정화되도록 해야 한다. 1주일간 유리 바닥 35 mm 디쉬에서 iPSC-CM의 안정화 후 화합물을 적용하였다.

[1239] **APD 측정의 실험 디자인:** iPSC-CM을 다시 플레이팅할 때까지 DMEM + 2% FBS에서 유지하였다. 3×10⁵ 세포를, DMEM + 20% FBS에서 각각의 35 mm 유리 디쉬에 플레이팅하고, CM 안정화를 위해 1주일간 DMEM + 2%에서 유지하였다. DMSO, Mex (10 μM), SGK1 저해제 화합물 (3 μM), 또는 SGK1 저해제 화합물 (30 μM) (DMEM + 2% FBS 중)을 플레이팅된 세포에 첨가하였다. 약물 투여 후 4시간째에, 약물 함유 배지를 4개의 플레이트의 제1 세트에서 세척해내고, FluoVolt 염료를 함유하는 Tyrode 용액으로 대체하였다. 대략 10-12개의 랜덤으로 선택된 "플래싱(flushing)" 세포에 대해 라이브 이미징을 수행하였다 (라이브 이미징 방법 섹션 참조). 세포는 1 Hz로 진행하였다. 라이브 세포 이미징(live cell imaging)으로부터의 원 데이터를 Excel 소프트웨어 (Microsoft, Redmond, WA)로 내보내기한 다음 "인랩(in-lab)" 개발된 Excel-기반 프로그램으로 분석하였다. 실험에서 FluoVolt 염료의 로딩을 다음과 같이 수행하였다: 시작하기 전에, 37°C까지 6.5 mL Tyrode 용액을 예열한다.

배지를 흡인하고, 1 mL Tyrode로 세포를 린스한다. 1.25 μ L PowerLoad 및 0.125 μ L FluoVolt를 0.5 mL Tyrode에 첨가하고, 35 mm 디쉬 유리 인셋의 중앙에 추가한다. 20분간 37°C에서 인큐베이션한다. 세포를 3회 1 mL Tyrode로 린스한다. 2 mL Tyrode를 첨가한다. 세포를 GFP 필터를 이용하여 2시간 이내에 세포를 이미징한다.

[1240] **활동 전위 기간 (APD) 측정을 위한 라이브 세포 이미징:** iPSC-CM을 37°C, 5% CO₂에서 10 μ g/ml의 피브로넥틴 용액(ThermoFisher, 3016015)으로 사전 코팅되어진 35 mm 유리 바닥 디쉬(MatTek, P35G-1.5-10-C)에서 배양하였다. 이미징을 위해, 세포를 37°C, 5% CO₂에서 20분간, 형광 전압 민감 염료, FluoVolt (ThermoFisher, Cat#F10488, 5 μ M의 작업 농도) 및 Pluronic ® F-127(ThermoFisher, P3000MP, 0.05%의 작업 농도)을 포함하는 Tyrode 용액에서 인큐베이션하였다. 이어서, 이것을 새 Tyrode 용액에서 3회 세척하였다. 이미징 동안, 디쉬를, 5% CO₂가 공급된 가열된 37°C 스테이지-탑 환경 챔버에서 유지하였다. 전압-표시 세포 활동 전위 기간 (APD)의 이미징을 Nikon Eclipse Ti 광학 현미경을 이용하여 40X-위더 대물렌즈 하에서 취하였다. 1 Hz로 진행된 다중 개별 박동 iPSC-CM의 시간-경과 비디오를 5% LED 전원에서 20초간 프레임 당 20 밀리초의 속도로 녹화하였다. 녹음에서 캡처된 모든 박동 iPSC-CM에 대해 단일의 관심 영역을 선택하였다. 원 데이터를 Excel 소프트웨어 (Microsoft, Redmond, WA)로 내보내기한 다음, "인랩" 개발된 Excel-기반 프로그램으로 분석하였다.

[1241] [표 F]

4-주령 P1332L-SCN5A iPSC-CM (4시간 처리)의 APD90에 대한 화합물의 영향
APD 단축 및 농도

| 화합물 번호 | APD 단축 | 농도 |
|-----------|---------------|------------|
| 멕실레틴 | 700 vs 550 ms | 10 μ M |
| EMD638683 | 700 vs 580 ms | 5 μ M |
| 45 | 620 vs 620 ms | 30 nM |
| 24 | 580 vs 430 ms | 3 μ M |
| 29 | 673 vs 514 ms | 3 nM |
| 22 | 620 vs 500 ms | 30 nM |
| 38 | 568 vs 451 ms | 300 nM |
| 84 | 606 vs 486 ms | 100 nM |
| 85 | 593 vs 464 ms | 10 nM |

[1242]

● 약동학적 데이터

[1243]

경구(ora)/IV 투여를 통한 CD1 마우스에서의 PK 연구를 위한 프로토콜

[1244]

모든 실험 절차는, 독일 동물 보호법뿐 아니라 국제 동물 복지법 및 규칙에 따라 수행하였다.

[1245]

● PO (30 mg/kg, 10 mL/kg) 투약:

[1246]

3마리의 수컷 CD1 마우스 (6-8주, 20-30 g)를 이 연구에 이용하였다. 각각의 마우스에 30 mg/kg의 테스트된 약물을 경구 경로 PO로써 제공하였다. 테스트 화합물은 경구 PK를 위해 식염수 중의 0.4% Tween 80, 0.5% HEC에서 용해하였다. 테스트 화합물의 투여 후, 30 μ L의 혈액을 각각의 마우스로부터 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h에서 채취하여, 혈장 내 테스트 샘플의 농도를 측정하였다. 채취된 혈액 샘플의 프로세싱을 위해, 채취된 혈액 샘플을 혈액 응고를 방지하기 위해 헤파린에 용해시킨 후, 4000g에서 5분간 원심분리하였다. 원심분리 후, 분리된 혈장은 냉동고 75 \pm 15°C에서 보관할 것이다. LC-MS/MS 시스템을 이용해, 혈장 내 테스트 샘플의 농도를 측정한다. WinNonlin (Phoenix TM, 버전 6.1)을 약동학적 계산에 이용할 것이고, 혈장 농도 대 시간 데이터 C max, T max, T 1/2, AUC inf, AUC last, 회귀용 포인트 수를 계산한다.

[1247]

● IV (2 mg/kg, 5 mL/kg) 투약

[1248]

3마리의 수컷 CD1 마우스 (6-8주, 20-30 g)를 이 연구에 이용하였다. 각각의 마우스에 2 mg/kg의 테스트된 약물을 IV 경로 PO로써 제공하였다. 테스트 화합물을 "PBS (pH 7.4) 중의 20% SBE"에서 5% DMSO에 용해하였다. 테스트 화합물의 투여 후, 30 μ L의 혈액을 각각의 마우스로부터 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h에서 채취하여, 혈장 내 테스트 샘플의 농도를 측정하였다. 채취된 혈액 샘플의 프로세싱을 위해, 채취된 혈액 샘플을 혈액 응고를 방지하기 위해 헤파린에 용해시킨 후, 4000g에서 5분간 원심분리하였다. 원심분리 후, 분리된 혈장은 냉동고 75 \pm 15°C에서 보관할 것이다. LC-MS/MS 시스템을 이용해, 혈장 내 테스트 샘플의 농도를

[1249]

측정한다. WinNonlin (Phoenix TM, 버전 6.1)을 약동학적 계산에 이용할 것이고, 혈장 농도 대 시간 데이터 C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, AUC_{inf}, AUC_{last}, 회귀용 포인트 수를 계산한다.

[1250] [표 G]

마우스 약동학적 데이터

| 화합물 번호 | C _{max} (ng/mL) | T _{1/2} (h) | 생체이용률 F% |
|--------|--------------------------|----------------------|----------|
| 18 | 2.3 | N/A | 0.5 |
| 19 | 9.3 | N/A | 0.31 |
| 22 | 37.9 | 2.3 | 2.5 |
| 24 | 45.1 | 2.3 | 1.55 |
| 27 | 40.3 | 2.7 | N/A |
| 28 | 4015 | 3.4 | 51 |
| 29 | 115 | 1.04 | 8 |
| 30 | 548 | 4.4 | 18.8 |
| 38 | 2340 | 2.2 | 41 |
| 63 | 1116 | 12* | N/A |
| 50 | 54.9 | 3.2 | N/A |
| 73 | 143 | 1.5 | N/A |
| 77 | 16.8 | 2.2 | 0.75 |
| 78 | 111 | 2.5 | 4.9 |
| 79 | 3717 | 3 | 128 |
| 82 | 607 | 1.7 | 4.5 |
| 83 | 788 | 2.4 | 4.9 |
| 84 | 621 | 2.3 | 22 |
| 86 | 40.9 | 26h* | 3.1 |
| 87 | 1019 | 2 | 7.5 |
| 88 | 14.5 | 4.3 | 1.6 |
| 89 | 1737 | 1.2 | 11 |
| 90 | 523 | 2.4 | 5.5 |
| 91 | 319 | 4.5 | 2.2 |

[1251]

[1252] 경구/IV 투여를 통한 SD 래트에서의 PK 연구를 위한 프로토콜

[1253] 모든 실험 절차는, 독일 동물 보호법뿐 아니라 국제 동물 복지법 및 규칙에 따라 수행하였다.

[1254] PO (30 mg/kg, 10 mL/kg) 투약:

[1255] 3마리의 수컷 SD 래트 (6-8주, 200-300 g)를 이 연구에 이용하였다. 각각의 마우스에 30 mg/kg의 테스트된 약물을 경구 경로 PO로써 제공하였다. 테스트 화합물은 경구 PK를 위해 식염수 중의 0.4% Tween 80, 0.5% HEC에서 용해하였다. 테스트 화합물의 투여 후, 200 uL의 혈액을 각각의 래트로부터 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h에서 채취하여, 혈장 내 테스트 샘플의 농도를 측정하였다. 채취된 혈액 샘플의 프로세싱을 위해, 채취된 혈액 샘플을 혈액 응고를 방지하기 위해 헤파린에 용해시킨 후, 4000g에서 5분간 원심분리하였다. 원심분리 후, 분리된 혈장은 냉동고 75±15°C에서 보관할 것이다. LC-MS/MS 시스템을 이용해, 혈장 내 테스트 샘플의 농도를 측정한다. WinNonlin (Phoenix TM, 버전 6.1)을 약동학적 계산에 이용할 것이고, 혈장 농도 대 시간 데이터 C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, AUC_{inf}, AUC_{last}, 회귀용 포인트 수를 계산한다.

[1256] IV (2 mg/kg, 5 mL/kg) 투약

[1257] 6마리의 수컷 SD 래트 (6-8주, 200-300 g)를 이 연구에 이용하였다. 각각의 마우스에 2 mg/kg의 테스트된 약물을 IV 경로 PO로써 제공하였다. 테스트 화합물을 "PBS (pH 7.4) 중의 20% SBE"에서 5% NMP, 5% solutol에 용해하였다. 테스트 화합물의 투여 후, 200 uL의 혈액을 각각의 래트로부터 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h에서 채취하여, 혈장 내 테스트 샘플의 농도를 측정하였다. 채취된 혈액 샘플의 프로세싱을 위해, 채취된 혈액 샘플을 혈액 응고를 방지하기 위해 헤파린에 용해시킨 후, 4000g에서 5분간 원심분리하였다. 원심분리 후, 분리된 혈장은 냉동고 75±15°C에서 보관할 것이다. LC-MS/MS 시스템을 이용해, 혈장 내 테스트 샘플의 농도를 측정한다. WinNonlin (Phoenix TM, 버전 6.1)을 약동학적 계산에 이용할 것이고, 혈장 농도 대 시간 데이터 C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, AUC_{inf}, AUC_{last}, 회귀용 포인트 수를 계산한다.

[1258] [표 H]

랫트 약동학적 데이터

| 화합물 번호 | Cmax (ng/mL) | T1/2 (h) | 생체이용률 F% |
|--------|--------------|----------|----------|
| 22 | 41.9 | 5.14 | 2.79 |
| 29 | 16 | 9.7 | 0.45 |
| 45 | 131 | 3.63 | 4.68 |
| 79 | 3397 | 5.06 | 40.5 |
| 84 | 2470 | 3.15 | 17.9 |
| 85 | 2747 | 3.6 | 92 |
| 86 | 354 | 4.9 | 6.7 |
| 96 | 267 | 3.3 | 24 |
| 99 | 141 | 10 | 5.6 |
| 100 | 2480 | 3.8 | 39.5 |
| 101 | 8117 | 3.8 | 75 |
| 155 | 283 | 7.5 | 5.3 |
| 156 | 548 | 5.2 | 12 |

[1259]

[1260] ● CYP 저해

[1261] 표 I에 따라 마스터 용액을 제조한 다음, 1 μL의 2 mM의 화합물 용액 또는 1 μL의 DMSO를 상기 마스터 용액에 첨가하였다. 테스트 화합물 및 대조군 화합물의 최종 농도는 10 μM였다.

[1262] [표 I]

마스터 용액의 제조

| 시약 | 스톡 농도 | 부피 | 최종 농도 |
|----------------------|----------|--------|-----------|
| MgCl ₂ 용액 | 50 mM | 20 μL | 5 mM |
| 포스페이트 완충제 | 200 mM | 100 μL | 100 mM |
| 초순수 H ₂ O | - | 56 μL | - |
| 인간 간 마이크로솜 | 20 mg/mL | 2 μL | 0.2 mg/mL |

[1263]

[1264] CYP1A2 저해를 위해, 상기 용액에 1 μL의 특정 약물 기질 (페나세틴(Phenacetin): 8 mM)을 최종 농도 40 μM로 첨가하였다.

[1265] CYP2B6 저해를 위해, 상기 용액에 1 μL의 특정 약물 기질 (부프로피온(Bupropion): 10 mM)을 최종 농도 50 μM로 첨가하였다.

[1266] CYP2C9 저해를 위해, 상기 용액에 1 μL의 특정 약물 기질 (톨부타미드(Tolbutamide): 40 mM)을 최종 농도 200 μM로 첨가하였다.

[1267] CYP2D6 저해를 위해, 상기 용액에 1 μL의 특정 약물 기질 (덱스트로메토르판(Dextromethorphan): 2 mM)을 최종 농도 10 μM로 첨가하였다.

[1268] CYP3A4/5 저해를 위해, 상기 용액에 1 μL의 특정 약물 기질 (미다졸람(Midazolam): 1 mM)을 최종 농도 5 μM로 첨가하였다.

[1269] CYP3A4/5 저해를 위해, 상기 용액에 1 μL의 특정 약물 기질 (테스토스테론(Testosterone): 10 mM)을 최종 농도 50 μM로 첨가하였다.

[1270] 혼합물을 37°C에서 5분간 예열하였다. 반응을 20 μL의 10 mM NADPH 용액을 최종 농도 1 mM로 하여 첨가함으로써 시작하고, 37°C에서 수행하였다.

[1271] 반응을 400 μL의 콜드 켄치 용액(내부 표준(IS: 100 nM 알프라졸람, 500 nM 라베탈롤 및 2 μM 케토프로펜)을 함유하는 메탄올)을 지정된 시점(페나세틴: 20분; 부프로피온: 20분; 톨부타미드: 20분; 덱스트로메토르판: 20분; 미다졸람: 5분; 테스토스테론: 10분)에서 첨가하여 중단시켰다. 샘플을 5분 동안 보르텍스하고, 3220g에서 40분간 4°C에서 원심분리하였다. 그리고, 이후에 100 μL의 상청액을 LC-MS/MS 분석을 위해 100 μL 물을 함유하는 새로운 96-웰 플레이트에 옮겼다. 모든 실험을 이중으로 수행하였다. 대사산물의 형성은 LC-MS/MS를 이

용하여 분석하였다. 비히클 대조군에 대한 피크 면적 비율에서 대사산물의 형성 감소를 이용해 % 저해 값을 계산하였다.

[1272] % 잔류 활성 = (테스트 화합물 또는 저해제의 평균 비율)/(비히클 대조군의 평균 비율)* 100

[1273] % 저해 = 100 - % 잔류 활성

[1274] [표 J]

CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 및 CYP3A4에 대한 테스트 화합물 및 알려진 저해제에 대한 저해 백분율

| 화합물 | % 저해 @ 10 μM | | | | | |
|-------|------------------|-------------------|-------------------|----------------------|------------------|--------------------|
| | CYP1A2 (페나세틴) | CYP2B6 (부프로피온) | CYP2C9 (톨부타미드) | CYP2D6 (텍스트로메토프란) | CYP3A4 (미다졸람) | CYP3A4 (테스토스테론) |
| 푸라필린 | 78 | - | - | - | - | - |
| 설파페나졸 | - | - | 89 | - | - | - |
| 퀴니딘 | - | - | - | 95 | - | - |
| 케토코나졸 | - | 82 | - | - | 100 | 99 |
| 2 | 5.9 | -5.0 | 13 | 7.3 | 7.0 | 13 |
| 29 | 8.8 | 26 | 75 | 26 | 54 | 77 |
| 44 | 11 | 39 | 92 | 44 | 93 | 91 |
| 84 | -0.9 | 1.2 | 2.2 | 0 | 0.5 | 3.0 |
| 63 | 2.4 | 12 | 65 | 7.5 | -24 | -2 |
| 85 | -0.7 | 7.7 | 9.4 | 1.8 | 19 | -2.9 |

[1275]

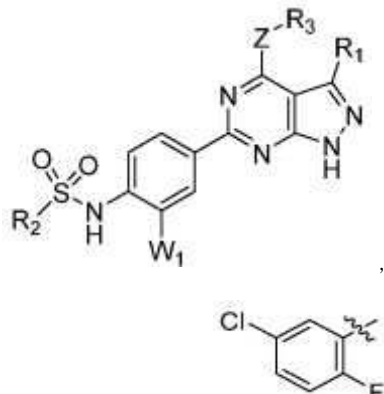
● 안전 마진(Safety Margin)

[1276]

안전 마진은, 표 B 및 E로부터, 각각 값 IC₅₀ (세포 전체) 및 hERG (IC₅₀, nM)를 이용하여 hERG / IC₅₀을 계산함으로써 얻을 수 있다. 더 높은 안전 마진이 요망된다. 본 출원의 몇몇의 화합물의 안전 마진을 서로 비교하고, 본원에 그 전체가 참조로 포함된 국제 공개 WO 2014/140065호에 게시된 예시 화합물의 안전 마진과 비교하였다. 일부 안전 마진 값은 표 K에 나타낸다.

[1278]

하기 화학식의 몇몇의 화합물의 안전 마진을 표 K에 나타내어, 안전 마진에 대한 Z-R₃ 기의 영향을 평가하였다.



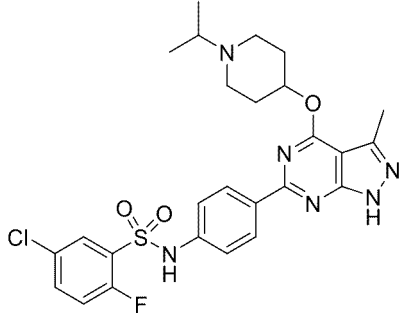
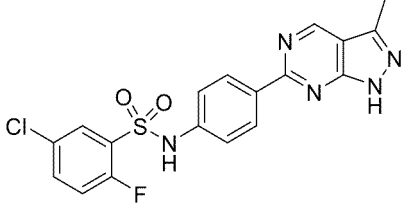
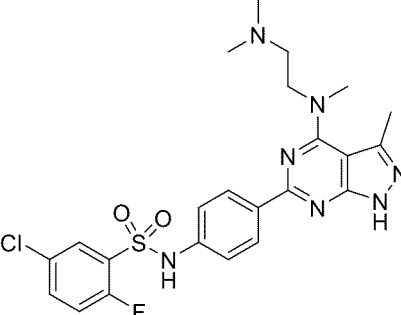
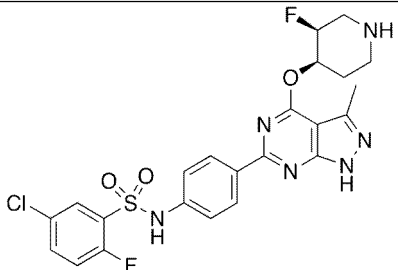
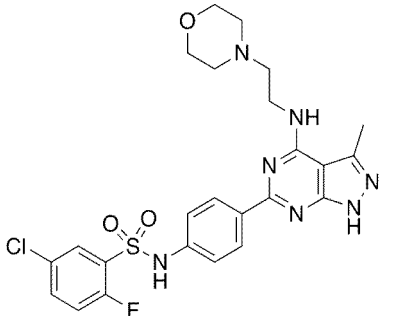
[1279]

[1280] 상기 식에서, R₂ = , R₁ = 메틸, W₁ = H 및 Z-R₃은 가변적임.

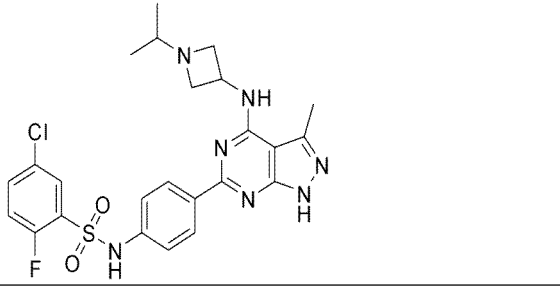
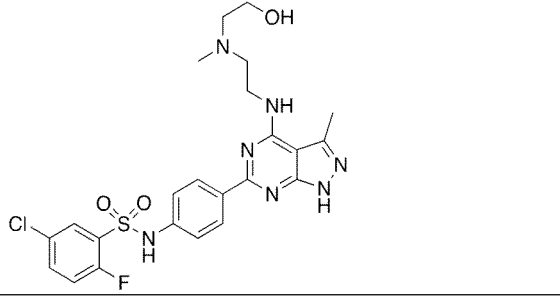
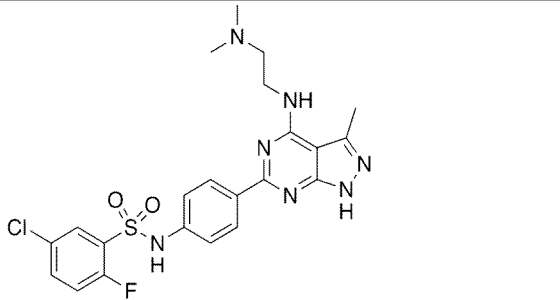
[1281]

[표 K]

안전 마진 hERG / IC₅₀에 대한 Z-R₃의 영향

| 화합물 번호 | 화학식 | hERG / IC ₅₀ |
|-------------------------|---|-------------------------|
| 국제공개 WO 2014/140065호로부터 |  | 33 |
| 국제공개 WO 2014/140065호로부터 |  | 1.7 |
| 154 |  | 5.7 |
| 29 |  | 2476 |
| 26 |  | 17 |

[1282]

| | | |
|-----------|---|------------|
| <p>25</p> |  | <p>72</p> |
| <p>22</p> |  | <p>201</p> |
| <p>9</p> |  | <p>220</p> |

[1283]

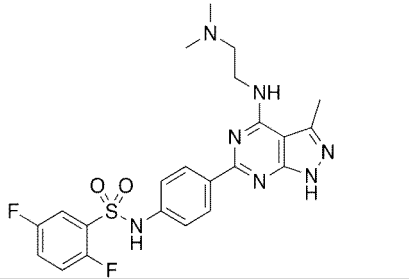
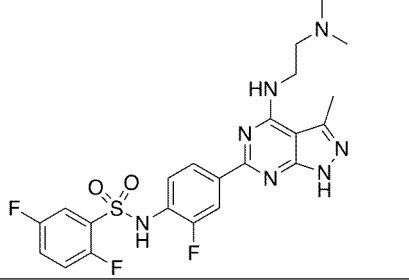
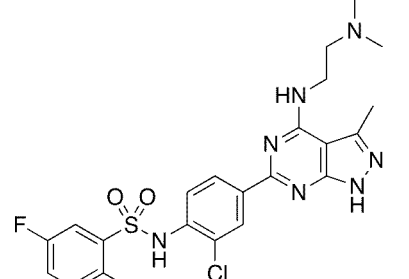
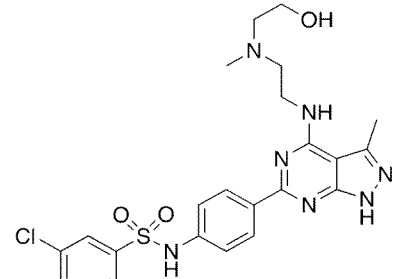
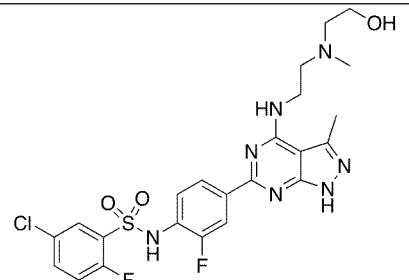
[1284]

또한, W₁이 F 또는 Cl인 경우, 일반적으로 허용 가능한 안전 마진을 유지하면서 생체이용률이 W₁이 H인 경우에 비해 일반적으로 개선된다는 점을 알아냈다. 이는 예를 들어 표 L에 나타낸 바와 같이, 몇몇의 화합물을 비교할 때 알 수 있다:

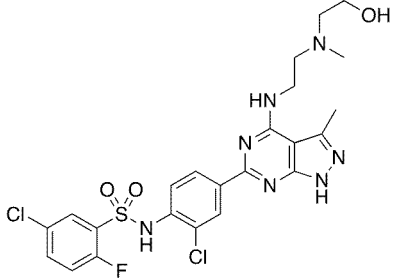
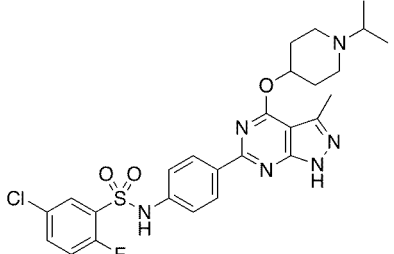
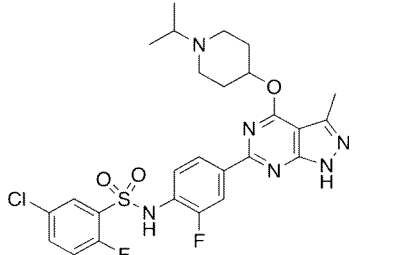
[1285]

[표 L]

생체이용률 및 hERG / IC₅₀에 대한 W₁의 영향

| 화합물 번호 | 화학식 | hERG / IC ₅₀ | 라트에서 pK 데이터 |
|--------|---|-------------------------|--|
| 45 |  | 68 | C _{max} = 131 ng/mL F = 4.7% |
| 84 |  | 177 | C _{max} = 2470 ng/mL F = 17.9% |
| 85 |  | 82 | C _{max} = 2747 ng/mL F = 92% |
| 22 |  | 201 | C _{max} = 42 ng/mL F = 2.8% |
| 78 |  | 82 | C _{max} = 69 ng/mL F = 4.9% |

[1286]

| | | | |
|---|---|------------|--|
| <p>99</p> |  | <p>91</p> | <p>C_{max} = 141 ng/mL F = 5.6%</p> |
| <p>국제공개 WO 2014/140065 호로부터</p> |  | <p>33</p> | <p>C_{max} = 981 ng/mL F = 28.5%</p> |
| <p>28</p> |  | <p>310</p> | <p>C_{max} = 4017 ng/mL F = 51%</p> |

[1287]

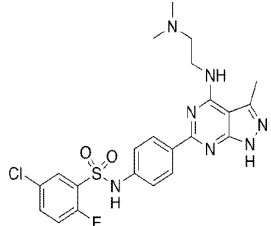
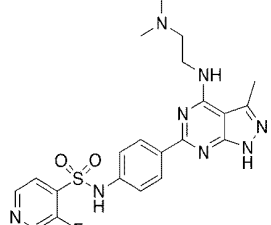
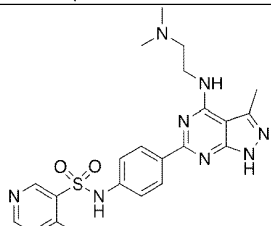
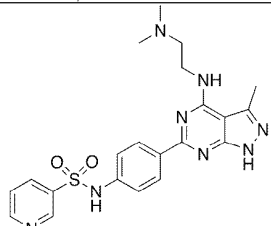
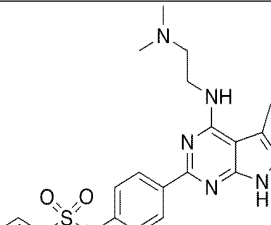
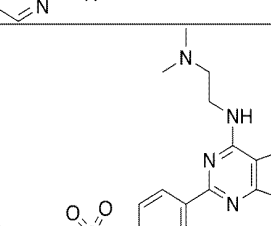
[1288]

또한, R₂ 기가 일반적으로 활성 및 키나아제 선택성에 영향을 미친다는 점을 알아냈다. 몇몇의 예를 표 M에 나타낸다.

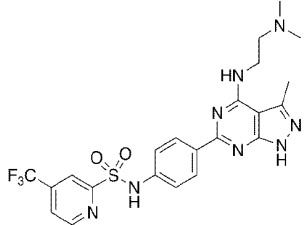
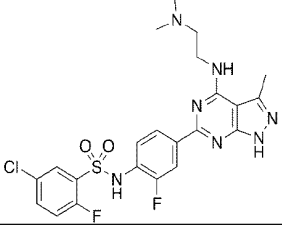
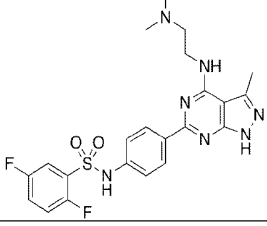
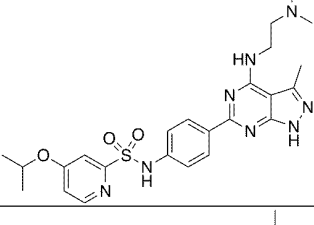
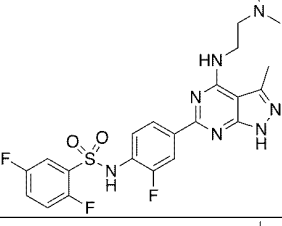
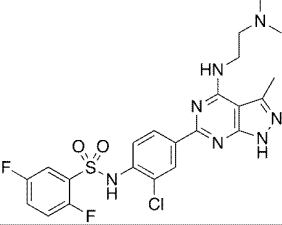
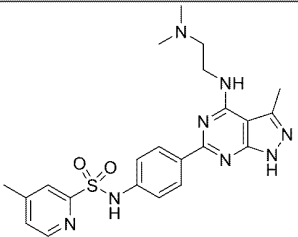
[1289]

[표 M]

hERG/IC₅₀ 및 키나아제 선택성에 대한 R₂의 영향

| 화합물 구조 | 화합물 번호 | hERG / IC ₅₀ | 키나아제-선택성 >50%@10 μM |
|---|--------|-------------------------|---------------------|
|  | 9 | 220 | 11 |
|  | 15 | 4.7 | |
|  | 19 | 1.5 | |
|  | 23 | 4.1 | 0 |
|  | 24 | 20.7 | 0 |
|  | 27 | 341 | |

[1290]

| | | | |
|---|-----|-----|----|
|  | 30 | 28 | 4 |
|  | 38 | 256 | 13 |
|  | 45 | 67 | 2 |
|  | 73 | 64 | |
|  | 84 | 177 | 4 |
|  | 85 | 82 | 13 |
|  | 112 | 49 | |

[1291]

[1292]

모든 공보, 특허 및 특허 출원은 마치 개별적으로 참조로 포함되는 것처럼 그 전체가 참조로 포함된다. 본 발명은 다양한 구체적인 바람직한 실시형태 및 기술을 참조하여 기술되어 있다. 그러나, 많은 변형 및 수정이 본 발명의 사상 및 범위 내에서 유지되면서 행해질 수 있다.