



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0046167
(43) 공개일자 2024년04월08일

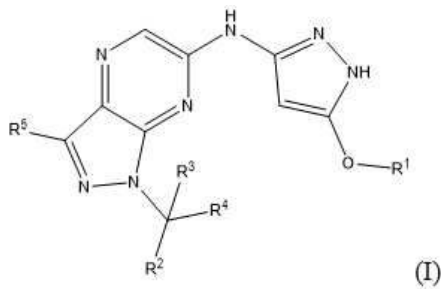
- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/4985 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7003175
(22) 출원일자(국제) 2022년06월27일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년01월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/035122
(87) 국제공개번호 WO 2023/278326
국제공개일자 2023년01월05일</p> <p>(30) 우선권주장
63/215,901 2021년06월28일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
블루프린트 메디신즈 코퍼레이션
미국, 02139 매사추세츠, 캠프릿지, 시드니 스트리트 45</p> <p>(72) 발명자
월슨, 더글라스
미국 02139 매사추세츠 케임브리지 시드니 스트리트 45 내
비플료, 주니어, 닐
미국 02139 매사추세츠 케임브리지 시드니 스트리트 45 내
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상남</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 80 항

(54) 발명의 명칭 CDK2 저해제

(57) 요약

본 개시내용은 암을 치료하는 데 유용한 하기 구조 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



(52) CPC특허분류

A61K 31/501 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

브루이즈만스, 나타샤

미국 02139 매사추세츠 케임브리지 시드니 스트리트 45 내

김, 조셉 엘.

미국 02139 매사추세츠 케임브리지 시드니 스트리트 45 내

페롤라, 엠마누엘

미국 02139 매사추세츠 케임브리지 시드니 스트리트 45 내

램스든, 필립 디.

미국 02139 매사추세츠 케임브리지 시드니 스트리트 45 내

마르가스, 리처드

미국 02139 매사추세츠 케임브리지 시드니 스트리트 45 내

웬글로스키, 스티븐 마크

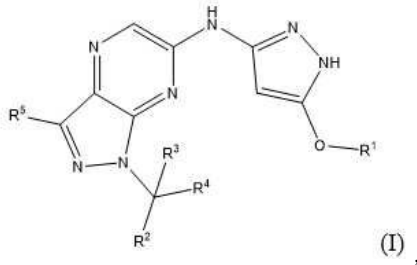
미국 02139 매사추세츠 케임브리지 시드니 스트리트 45 내

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



식 중,

R^1 은 1 내지 4개의 할로로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

R^2 는 C_1-C_4 알킬 또는 고리 A이되, 상기 C_1-C_4 알킬은 할로, CN 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기 및/또는 O, S 및 NR^d 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴의 1개의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

R^3 은 H, C_1-C_4 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬 및 4 내지 12-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, 상기 C_1-C_4 알킬 및 C_3-C_{10} 사이클로알킬은 각각 1 내지 4개의 R^c 로 선택적으로 치환되고, 상기 4 내지 12-원 헤테로사이클릴은 O, S 및 NR^d 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖고, 이어서 고리 탄소 상에 1 내지 4개의 R^c 로 선택적으로 치환되거나; 또는

R^2 와 R^3 은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 고리 B를 형성하되, 고리 B는 C_3-C_{10} 사이클로알킬 또는 4 내지 12-원 헤테로사이클릴이고, 상기 C_3-C_{10} 사이클로알킬은 1 내지 4개의 R^b 로 선택적으로 치환되고, 상기 4 내지 12-원 헤테로사이클릴은 NR^d , O 및 S로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자이고, 이어서 고리 탄소 상에 1 내지 4개의 R^b 로 선택적으로 치환되고;

고리 A는 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 페닐, 나프틸, 4 내지 12-원 헤테로사이클릴, 및 4 내지 12-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, 상기 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 페닐 및 나프틸은 각각 1 내지 4개의 R^a 로 선택적으로 치환되고, 상기 4 내지 12-원 헤테로사이클릴 및 4 내지 12-원 헤테로아릴은 O, S 및 NR^d 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖고, 이어서 고리 탄소 상에 1 내지 4개의 R^a 로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^a 는 독립적으로 할로, OH, CN, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^a 는 =O를 형성하고, 상기 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^b 는 독립적으로 할로, OH, CN, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^b 는 =O를 형성하고, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각

각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^c는 독립적으로 할로, OH, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^c는 =O를 형성하되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄ 알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는

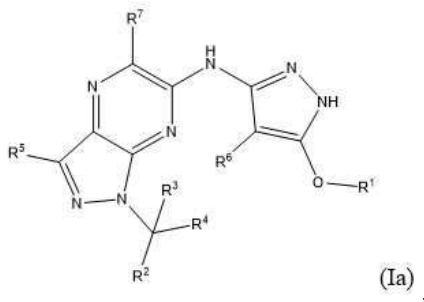
각각의 R^d는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆알킬이고;

R⁴는 H, 또는 할로 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된 C₁-C₄알킬이고; 그리고

R⁵는 H, 할로, CN, 및 C₁-C₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 C₁-C₄알킬은 할로 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된다.

청구항 2

하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



식 중,

R¹은 할로 및 D로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된 C₁-C₄알킬이고;

R²는 C₁-C₄알킬 또는 고리 A이되, 상기 C₁-C₄알킬은 할로, D, CN 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기 및/또는 O, S 및 NR^d로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴의 1개의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

R³은 H, D, C₁-C₄알킬, C₃-C₁₀사이클로알킬 및 4 내지 12-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₃-C₁₀사이클로알킬은 각각 1 내지 4개의 R^c로 선택적으로 치환되고, 상기 4 내지 12-원 헤테로사이클릴은 O, S 및 NR^d로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖고, 이어서 고리 탄소 상에 1 내지 4개의 R^c로 선택적으로 치환되거나; 또는

R²와 R³은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 고리 B를 형성하되, 고리 B는 C₃-C₁₀사이클로알킬 또는 4 내지 12-원 헤테로사이클릴이고, 상기 C₃-C₁₀사이클로알킬은 1 내지 4개의 R^b로 선택적으로 치환되고, 상기 4 내지 12-원 헤테로사이클릴은 NR^d, O 및 S로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖고, 이어서 고리 탄소 상에 1 내지 4개의 R^b로 선택적으로 치환되고;

고리 A는 C₃-C₁₀사이클로알킬, 페닐, 나프틸, 4 내지 12-원 헤테로사이클릴, 및 4 내지 12-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 C₃-C₁₀사이클로알킬, 페닐 및 나프틸은 각각 1 내지 4개의 R^a로 선택적으로 치환되고, 상기 4 내지 12-원 헤테로사이클릴 및 4 내지 12-원 헤테로아릴은 O, S 및 NR^d로 이루어진 군으로부터 각

각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖고, 이어서 고리 탄소 상에 1 내지 4개의 R^a로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^a는 독립적으로 D, 할로, OH, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^a는 =O를 형성하되, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^b는 독립적으로 D, 할로, OH, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^b는 =O를 형성하고, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^c는 독립적으로 D, 할로, OH, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^c는 =O를 형성하되, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는

각각의 R^d는 독립적으로 H, D 및 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁴는 H, D, 및 할로, D 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된 C₁-C₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁵는 H, D, 할로, CN 및 C₁-C₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 C₁-C₄알킬은 할로 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 선택되고;

R⁶은 H 또는 D이고; 그리고

R⁷은 H 또는 D이다.

청구항 3

제2항에 있어서,

각각의 R^a는 독립적으로 할로, OH, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^a는 =O를 형성하고, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^b는 독립적으로 할로, OH, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^b는 =O를 형성하고, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^c는 독립적으로 할로, OH, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^c는 =O를 형성하되, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는

각각의 R^d는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆알킬인, 화합물.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, R²는 C₁-C₄알킬 또는 고리 A이되, 상기 C₁-C₄알킬은 할로, CN 및 OH로부터 각각 독립

적으로 선택된 1 내지 4개의 기 및/또는 O, S 및 NR^d로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴의 1개의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는

R⁴는 H, D, 및 할로 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된 C₁-C₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은, 각각 1 내지 4개의 할로로 선택적으로 치환된, 메틸 또는 에틸인, 화합물.

청구항 6

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은, 각각 1 내지 4개의 할로 또는 D로 선택적으로 치환된, 메틸 또는 에틸인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 메틸, 에틸, CF₃, CH₂F 및 CHF₂로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 메틸, 에틸, CD₃, CD₂H, CDH₂, CF₃, CH₂F 및 CHF₂로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 9

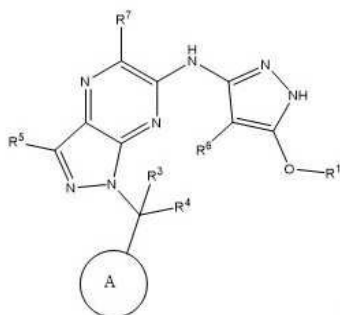
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 CHF₂인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 CD₃인, 화합물.

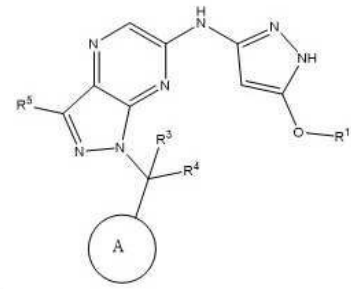
청구항 11

제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (IIa):



(IIa) 를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12



제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (II): (II) 를
 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된, C₃-C₈사이클로알킬이고, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치로 치환되는, 화합물.

청구항 14

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는, D, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된, C₃-C₈사이클로알킬이고, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된, 페닐이고, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 16

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는, D, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된, 페닐이고, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

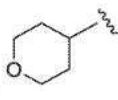
청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 고리 탄소 상에 선택적으로 치환된, 4 내지 10-원 헤테로사이클릴이고, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 18

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는, D, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 고리 탄소 상에 선택적으로 치환된, 4 내지 10-원 헤테로사이클릴이되, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는  인, 화합물.

청구항 20

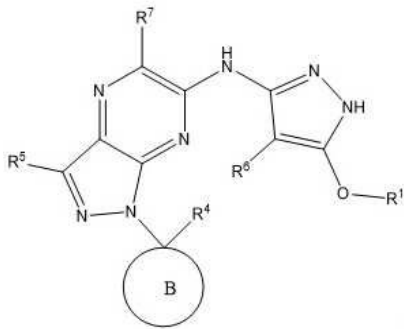
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 고리 탄소 상에 선택적으로 치환된, 4 내지 10-원 헤테로아릴이되, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 21

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는, D, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 고리 탄소 상에 선택적으로 치환된, 4 내지 10-원 헤테로아릴이되, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 22

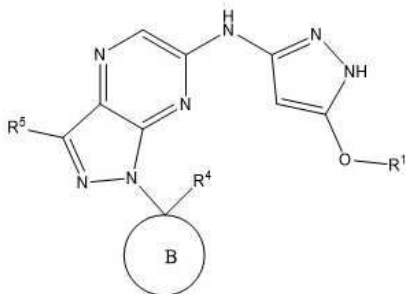
제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IIIa:



(IIIa) 를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 III:



(III) 을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 고리 B는, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된, C₃-C₈사이클로알킬이되, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 25

제22항 또는 제23항에 있어서, 고리 B는, D, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된, C₃-C₈사이클로알킬이되, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 26

제22항 또는 제23항에 있어서, 고리 B는, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 고리 탄소 상에 선택적으로 치환된, 4 내지 10-원 헤테로사이클릴이 되, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 27

제22항 또는 제23항에 있어서, 고리 B는, D, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 고리 탄소 상에 선택적으로 치환된, 4 내지 10-원 헤테로사이클릴이되, 상기 C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 아이소부틸 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택되되, 이들 각각은 할로, OH, CN, 및 5 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 29

제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 아이소부틸 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택되되, 이들 각각은 D, 할로, OH, CN, 및 5 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제21항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 H, C₁-C₄알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 4 내지 10-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, 상기 C₁-C₄알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 4 내지 10-원 헤테로사이클릴은 할로 및 OH로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 (R³이 4 내지 10-원 헤테로사이클릴인 경우 고리 탄소 상에) 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 31

제2항 내지 제21항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 H, D, C₁-C₄알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 4 내지 10-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, 상기 C₁-C₄알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 4 내지 10-원 헤테로사이클릴은 D, 할로 및 OH로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 (R³이 4 내지 10-원 헤테로사이클릴인 경우 고리 탄소 상에) 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제21항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 H, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 및 옥세탄일로 이루어진 군으로부터 선택되되, 이들 각각은 할로 및 OH로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1

내지 3개의 기로 (R^3 이 옥세탄일인 경우 고리 탄소 상에) 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 33

제2항 내지 제21항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 H, D, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 및 옥세탄일로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 D, 할로, 및 OH로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 (R^3 이 옥세탄일인 경우 고리 탄소 상에) 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제21항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 H인, 화합물.

청구항 35

제2항 내지 제21항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 D인, 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 H 또는 CH_3 인, 화합물.

청구항 37

제2항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 H, D, 및 CH_3 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 H인, 화합물.

청구항 39

제2항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 D인, 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 H, 할로, CN, 메틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 메틸 및 에틸은 OH로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 41

제2항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 H, D, 할로, CN, 메틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 메틸 및 에틸은 OH로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 42

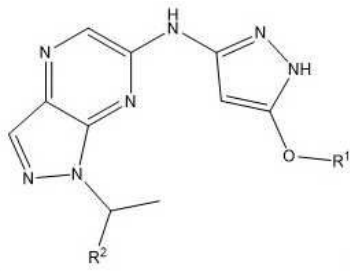
제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 H인, 화합물.

청구항 43

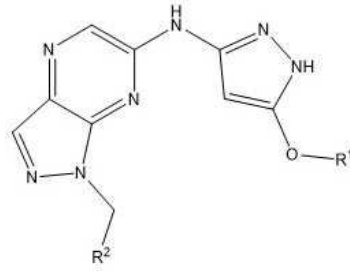
제2항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 D인, 화합물.

청구항 44

제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IVa-1 또는 IVb-1:



(IVa-1) 또는

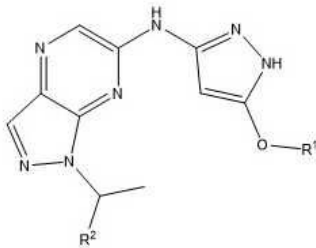


(IVb-1) 를 갖는, 화합물 또는 이

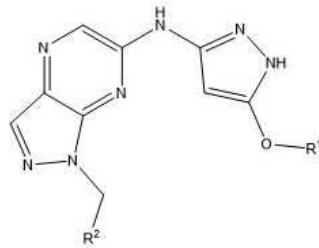
의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 45

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IVa 또는 IVb:



(IVa) 또는

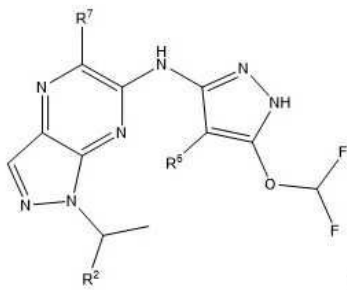


(IVb) 를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학

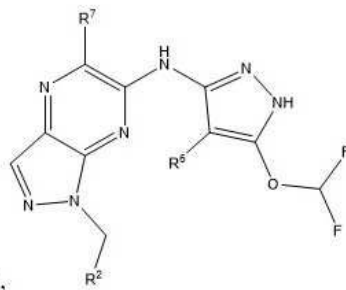
적으로 허용 가능한 염.

청구항 46

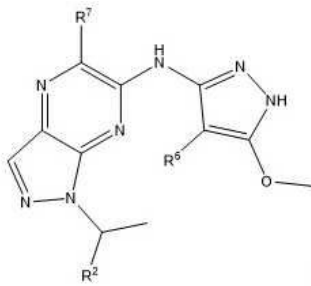
제2항 내지 제4항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 Va-1, Vb-1, Vc-1 및 Vd-1의 화합물:



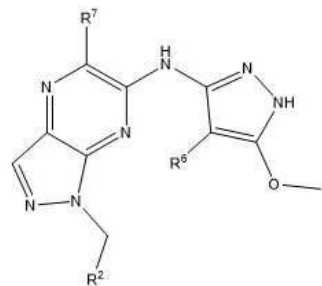
(Va-1),



(Vb-1)



(Vc-1) 및

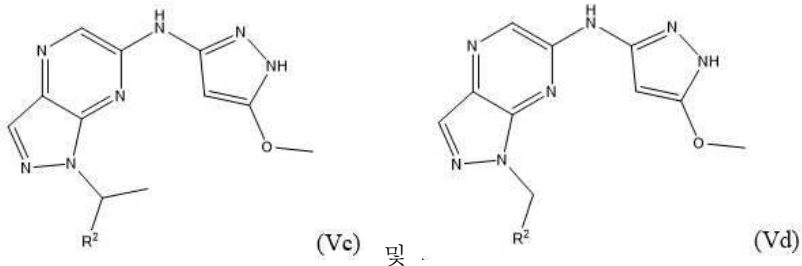
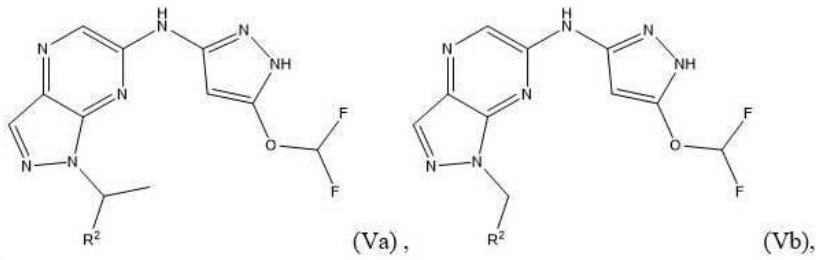


(Vd-1) , 또는 이의 약제학적으로 허용 가

능한 염으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제4항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 Va, Vb, Vc 및 Vd의 화합물:



한 염으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 48

제2항 내지 제11항, 제13항 내지 제22항, 제24항 내지 제44항 및 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶은 H인, 화합물.

청구항 49

제2항 내지 제11항, 제13항 내지 제22항, 제24항 내지 제44항 및 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶은 D인, 화합물.

청구항 50

제2항 내지 제11항, 제13항 내지 제22항, 제24항 내지 제44항 및 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷은 H인, 화합물.

청구항 51

제2항 내지 제11항, 제13항 내지 제22항, 제24항 내지 제44항 및 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷은 D인, 화합물.

청구항 52

약제학적으로 허용 가능한 담체 및 제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 53

대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제52항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 암은 유방암인, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 유방암은 HR+(호르몬 수용체 양성) 유방암인, 방법.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, 상기 유방암은 ER+(에스트로겐 수용체 양성) 유방암인, 방법.

청구항 57

제54항 또는 제55항에 있어서, 상기 유방암은 HR+ HER2(인간 상피성장인자 2)- 유방암인, 방법.

청구항 58

제54항 또는 제56항에 있어서, 상기 유방암은 ER+HER2- 유방암인, 방법.

청구항 59

제54항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 CDK4/6 저해제에 의한 치료에 반응성인, 방법.

청구항 60

제54항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 CDK4/6 저해제에 의한 치료에 저항성인, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 유방암은 CDK4/6 저해제에 의한 치료에도 불구하고 진행된, 방법.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, 상기 CDK4/6 저해제는 팔보시클립인, 방법.

청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 팔보시클립 및/또는 폴베스트란트에 의한 1차 치료 및 아베마시클립 및/또는 폴베스트란트에 의한 2차 치료에도 불구하고 진행된, 방법.

청구항 64

제54항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 유효량의 CDK4/6 저해제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 CDK4/6 저해제는 팔보시클립 및 리보시클립, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, 상기 CDK4/6 저해제는 리보시클립인, 방법.

청구항 67

제54항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 CCNE 증폭 및/또는 과발현을 갖는, 방법.

청구항 68

제53항 또는 제54항에 있어서, 상기 암은 삼중 음성 유방암인, 방법.

청구항 69

제53항에 있어서, 상기 암은 난소암, 자궁내막암, 위암, 식도암, 삼중 음성 유방암, 및 폐 선육종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 암은 CCNE1 과발현 및/또는 증폭을 갖는, 방법.

청구항 71

제69항 또는 제70항에 있어서, 상기 암은 백금 치료에도 불구하고 진행된, 방법.

청구항 72

제53항 내지 제63항 및 제68항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 카보플라틴, 리보시클립, 폴베스트란트, 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 73

제53항 내지 제63항 및 제68항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제52항의 약제학적 조성물은 유효량의 카보플라틴, 리보시클립, 폴베스트란트, 또는 이들의 조합과 조합하여 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 74

CDK2를 저해하는 방법으로서, 상기 저해를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제52항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 75

CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 지니거나 이를 발병시킬 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제52항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 대상체는 CCNE1 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 대조 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준을 갖는, 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 암인, 방법.

청구항 77

CCNE1의 증폭된 발현 수준을 갖고, 고형 종양 암을 앓고 있거나 이를 발병시킬 위험을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제52항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 고형 종양 암은 자궁암(자궁 암종, 자궁 체부 내막 암종 포함), 자궁내막암, 유방암(유방 침습성 암종, TNBC(삼중 음성 유방암), ER(에스트로젠 수용체)+HER2(인간 상피성장인자 2)- 유방암 및 HER2+ 유방암 포함), 난소암(예를 들어, 난소 장액성 낭선암종), 위암(위 선암종 포함), 위암(위장관 기질종양 포함), 결장직장암, 췌장암, 신장암, 두경부암, 간암, 전립선암, 피부암, 림프종(B-세포 림프종 포함), 육종, 식도암(식도 암종 포함), 방광암(요로상피성 방광 암종 포함), 폐암(폐 편평 암종 및 비소세포 폐암, 예를 들어, EGFRm(상피성장인자 수용체 돌연변이체)+ 비소세포 폐암 포함), 담관암종, 부신피질 암종, 또는 중피종 중 적어도 하나인, 방법.

청구항 79

제53항, 제54항, 제71항 내지 제73항 및 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암 또는 상기 고형 종양 암은 CCNE1 증폭 및/또는 과발현을 갖는, 방법.

청구항 80

제53항 내지 제66항, 제68항, 제69항, 제71항 내지 제73항 및 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암 또는 상기 고형 종양 암은 CCNE1 증폭 및/또는 과발현을 갖지 않는, 방법.

발명의 설명

기술분야

관련 출원에 대한 상호 참조

본 출원은 2021년 6월 28일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/215,901호에 대한 유익 및 우선권을 주장하며, 이의 개시내용은 모든 목적을 위해 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

배경기술

사이클린-의존적 키나제(Cyclin-Dependent Kinase: CDK)는 세포 주기 진행에 중요한 역할을 하는 세린/트레오닌 단백질 키나제이다. CDK 수준은 세포 주기 전반에 걸쳐 비교적 일정하게 유지되며, 특정 CDK의 선택적 활성화는 세포 주기 진행에서 단계의 적절한 순서화를 가능하게 한다. CDK의 활성화는 사이클린으로 알려진 조절 서브유닛을 사용한 이중이량체화를 필요로 한다. 세포 주기 탈조절(deregulation)은 인간 암의 일반적인 특징이다.

사이클린-의존적 키나제 2(Cdk2)는 다양한 생물학적 활성에 참여한다. CDK2는 후기의 G₁-기에서부터 S-기 전반에 걸쳐서 활성인 핵심 세포 주기 조절인자이다. CDK2는 상동 재조합(homologous recombination: HR) 경로를 통해 DNA 손상 반응(DNA damage response: DDR)에 관여한다. CDK2는 또한 세포자멸사 경로의 양상들을 조절한다. 사이클린 E1(CCNE1), 사이클린 E2(CCNE2), 사이클린 A1(CCNA1) 및 사이클린 A2(CCNA2)는, p21Cip1/Waf1, p27Kip1 및 p57Kip2(사이클린-CDK2 복합체의 사이클린 의존적 키나제 저해제)와 함께, CDK2 활성의 주요 조절인자이다. 암에서, 사이클린 E1, E2, A1 또는 A2에 의한 CDK2의 결합의 조절장애 또는 사이클린-의존적 키나제 저해제 단백질의 활성이 발생할 수 있다. (문헌[S. Tadesse *et al.*, Drug Discovery Today, Volume 25, Number 2 February 2020] 참조)

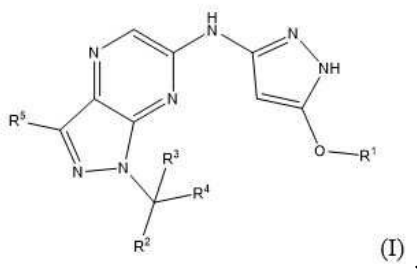
CDK2의 조절 장애는 여러 메커니즘을 통해 발생할 수 있다. CCNE1의 증폭 및/또는 과발현은 난소 및 유방암에서 발생하는 것으로 확인되었다(문헌[Scaltriti, M. *et al.*, Proc. Natl Acad. Sci. USA 108, 3761-3766 (2011) 및 Etemadmoghadam, D. *et al.* Proc. Natl Acad. Sci. USA 110, 19489-19494 (2013)] 참조). 위암, 자궁내막암 및 기타 암에서의 불량한 결과는 CCNE1의 과발현 또는 증폭과 연관되어 왔다(문헌[Ooi *et al.* Hum Pathol. (2017) 61:58-67 및 Noske *et al.* Oncotarget (2017) 8: 14794-14805] 참조).

이러한 발견은 CDK2가 탈조절된 CDK2 활성을 갖는 암에 대한 잠재적인 표적임을 나타내지만, 현재까지 CDK2를 선택적으로 표적화하는 제제는 승인되어 있지 않다. 따라서, 새로운 CDK2 저해제를 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

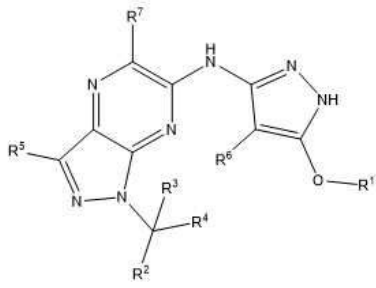
본 출원인은 CDK2의 효과적인 저해제인 신규 화합물을 발견하였다(합성에 1 내지 227 참조). 특히, 본 개시내용의 화합물은 CDK2를 효과적으로 저해하는 것으로 입증되었다. 본 개시내용의 화합물(본 명세서에서 "개시된 화합물"로도 지칭됨) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 CDK2를 효과적으로 저해하고(생물학적 실시예 1 참조), 다양한 암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 중요하게는, 개시된 화합물은 선택적 CDK2 저해제이고, 즉, 개시된 화합물은 CDK 패밀리 키나제, 특히 CDK1에 대해 활성이 없거나 낮다. 이러한 선택성과 연관된 이점은 효과적인 투약을 촉진하는 것 및 CDK1-매개 표적 적중 독성을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 개시된 화합물 중 일부는 또한 높은 마이크로솜 안정성을 갖는 이점을 갖는다. 본 개시내용의 화합물은 또한 다른 비-키나제 표적과 관련된 유리한 독성 프로파일을 가질 수 있다.

일 양상에서, 본 개시내용은 다음 구조 화학식 (I)로 표시되는 화합물:



또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 각각의 변수의 정의는 아래에 제공되어 있다.

다른 양상에서, 본 개시내용은 다음 구조 화학식 (Ia)로 표시되는 화합물:



[0012]

[0013]

[0014]

[0015]

[0016]

[0017]

[0018]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 각각의 변수의 정의는 아래에 제공되어 있다.

다른 양상에서, 본 개시내용은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제 및 본 명세서에 개시된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물("본 개시내용의 약제학적 조성물")을 제공한다.

본 개시내용은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 유효량의 본 개시내용의 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (Ia)) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 암은 자궁암(자궁 암종(UCS), 자궁 체부 내막 암종(UCEC) 포함), 자궁내막암, 유방암(유방 침습성 암종(BRCA), TNBC(삼중 음성 유방암), HR+ 유방암(호르몬 수용체 양성 유방암), ER+ 유방암(에스트로겐 수용체 양성 유방암), HR+HER2- 유방암(호르몬 수용체 양성, 인간 상피성장인자 2 음성 유방암), ER+HER2- 유방암(에스트로겐 수용체 양성, 인간 상피성장인자 2 음성 유방암), HER2- 유방암(인간 상피성장인자 2 음성 유방암), HER2-로우(low) 유방암(인간 상피성장인자 2 로우 유방암), 및 HER2+ 유방암(인간 상피성장인자 2 양성 유방암) 포함), 난소암(예를 들어, 난소 장액성 낭선암종(OV)), 위암(위 선암종(STAD) 포함), 위암(위장관 기질종양 포함), 결장직장암, 췌장암(췌장 선암종(PAAD) 포함), 신장암, 두경부암, 간암, 전립선암, 피부암, 백혈병(AML(급성 골수성 백혈병) 포함), 림프종(B-세포 림프종 포함), 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 육종(SARC), 식도암(식도 암종(ESCA) 포함), 방광암(요로상피성 방광 암종 포함), 폐암(폐 편평 암종 및 비소세포 폐암, 예를 들어, EGFRm(상피성장인자 수용체 돌연변이체)+ 비소세포 폐암 포함), 담관암종, 부신피질 암종(ACC), 또는 중피종이다. 일부 실시형태에서, 암은 유방암이다. 일 실시형태에서, 대상체는 CCNE1 증폭된 진행성/재발성 종양을 갖고 있다. 일 실시형태에서, 대상체는 CCNE1 증폭된 백금-저항성 또는 백금-불응성 난소암을 갖고 있다. 일 실시형태에서, 대상체는 2가지 이상의 요법(백금 요법 포함) 후에 진행된 자궁내막암(이전 백금 요법 포함, 예를 들어, 여기서 환자는 백금 요법으로 이전에 치료된 적이 있음)을 갖고 있다. 일 실시형태에서, 대상체는 2가지 이상의 요법(이전 백금 요법을 포함할 수 있음)에 실패한 CCNE1 증폭된 자궁내막암을 갖고 있다. 일 실시형태에서, 대상체는 2가지 이상의 요법(백금 요법 포함) 후에 진행된 위암(이전 백금 요법 포함, 예를 들어, 여기서 환자는 백금 요법으로 이전에 치료된 적이 있음)을 갖고 있다. 일 실시형태에서, 대상체는 하나 이상의 CDK4/6 저해제에 의해 치료에도 불구하고 진행된 ER+ HER- 유방암을 갖고 있다.

일 실시형태에서, 치료되는 본 명세서에 기재된 바와 같은 암(예를 들어, 영문 공보의 단락 [0010], [0020], [0120] 내지 [0129], [0131] 및 [0133] 내지 [0148]에 기재된 바와 같은 암, 예를 들어, 유방암)은 CCNE1 증폭 및/또는 과발현을 갖는다.

일 실시형태에서, 치료되는 본 명세서에 기재된 바와 같은 암(예를 들어, 영문 공보의 단락 [0010], [0020], [0120] 내지 [0129], [0131] 및 [0133] 내지 [0148]에 기재된 바와 같은 암, 예를 들어, 유방암)은 CCNE1 증폭 및/또는 과발현을 갖지 않는다.

본 명세서에 개시된 치료 방법은 대상체에게 유효량의 팔보시클립(예를 들어, ibrance®), 리보시클립, 아베마시클립, 타목시펜, 레트로졸, 올라파립(예를 들어, lynparza®), 니라파립, 카보플라틴, 시스플라틴, 파클리탁셀, 켄시타빈, 메게스트롤 아세테이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 카페시타빈(예를 들어, xeloda®), 레고라페닙(예를 들어, stivarga®), 아파티닙(예를 들어, gilotrif®), 오시머티닙(예를 들어, tagrisso®), 게피티닙(예를 들어, iressa®), 에를로티닙(예를 들어, tarceva®), 라무시루맙(예를 들어, cyramza®), EGFR 저해제, 프랄세티닙, ABT-263(나비토클락스(navitoclax)), MK-1775(아다보세르티프), BAY-1895344, 베르조세르티프, 세랄라세르티프, SRA-737, LY2603618(라부세르티프) 또는 트라스투주맙(예를 들어, herceptin®), 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 더 포함한다. EGFR 저해제는 아파티닙, 오시머티닙, 라파티닙, 에를로티닙, 다크미티닙, 포지오티닙, 네라티닙, 게피티닙 JBJ-04-125-02, 알플루티닙(AST 2818), 아우몰레르티닙(이전 명칭

알모네르티닙)(HS10296), BBT-176, BI-4020, BPI-361175, BPI-D0316, CH7233163, 길리테르티닙, 이코티닙, JND-3229, 라제르티닙, 나자르티닙(EGF 816), 아비티닙, PCC-0208027, 레지베르티닙(BPI-7711), TQB3804, 조리페르티닙(AZ-3759), 또는 DZD9008; EGFR 항체, 예컨대, 세톡시맵, 파니투무맵, 내시투무맵, HLX07, JMT101; 또는 이중특이적 EGFR 및 MET 항체(예를 들어, 아미반타맵((JNJ-61186372, JNJ-372))로부터 선택될 수 있다.

[0019] 본 개시내용은 또한 CDK2의 저해를 필요로 하는 대상체에서 이의 저해 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 유효량의 본 개시내용의 화합물(예를 들어, 화학식 (I) 또는 화학식 (Ia)의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0020] 본 개시내용은 또한 암의 치료용 약제의 제조를 위한, 유효량의 본 개시내용의 화합물(예를 들어, 화학식 (I) 또는 화학식 (Ia)의 화합물), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0021] 또 다른 양상에서, 본 명세서에서는 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 화학식 (I) 또는 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물이 제공된다.

[0022] 일 양상에서, 본 개시내용은 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 지니거나 이를 발병시킬 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 CCNE1 유전자의 증폭을 갖고/갖거나 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준을 갖는다. 일부 실시형태에서, CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 암이다.

[0023] 본 개시내용은 또한 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 지니거나 이를 발병시킬 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 CCNE1 유전자의 증폭을 갖고/갖거나 CCNE1의 대조 발현 수준과 유사한 CCNE1의 발현 수준을 갖는다. 일부 실시형태에서, CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 암이다.

[0024] 또한 본 명세서에서는 CCNE1의 증폭된 발현 수준을 갖고, 고형 종양 암을 앓고 있거나 이를 발병시킬 위험을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 환자에게 치료적 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0025] 상정되는 고형 종양 암은 하기 중 적어도 하나일 수 있다: 자궁암(자궁 암종, 자궁 체부 내막 암종(UCEC) 포함), 자궁내막암, 유방암(유방 침습성 암종, TNBC(삼중 음성 유방암), ER (에스트로겐 수용체)+HER2 (인간 상피성장인자 2)- 유방암, HR(호르몬 수용체)+HER2(인간 상피성장인자 2)- 유방암, HER2- 유방암 및 HER2+ 유방암 포함), 난소암(예를 들어, 난소 장액성 낭선암종), 위암(위 선암종 포함), 위암(위장관 기질종양 포함), 결장직장암, 췌장암, 신장암, 두경부암, 간암, 전립선암, 피부암, 림프종(B-세포 림프종 포함), 육종, 식도암(식도 암종 및 식도 선암종 포함), 방광암(요로상피성 방광 암종(BLCA) 포함), 폐암(폐 편평 암종 및 비소세포 폐암, 예를 들어, EGFRm(상피성장인자 수용체 돌연변이체)+ 비소세포 폐암 포함), 담관암종, 부신피질 암종, 또는 중피종.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 정의

[0027] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "할로"는 할로젠을 의미하며, 클로로, 플루오로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.

[0028] 단독으로 또는 더 큰 모이어티, 예컨대 "알콕시" 또는 "할로알킬" 등의 일부로서 사용되는 용어 "알킬"은, 포화 지방족 직쇄 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 달리 특정되지 않는 한, 알킬기는 전형적으로 1 내지 4개의 탄소 원자, 즉, (C₁-C₄)알킬을 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "(C₁-C₄)알킬"기는 선형 또는 분지형 배열로 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다. 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *아이소*-프로필 등을 포함한다.

[0029] 용어 "알콕시"는, 산소 연결 원자를 통해서 부착된 알킬 라디칼을 의미하며, -O-알킬로 표시된다. 예를 들어, "(C₁-C₄)알콕시"는 메톡시, 에톡시, 프로톡시 및 부톡시를 포함한다.

[0030] 용어 "사이클로알킬"은 단환식 포화 탄화수소 고리계를 지칭한다. 달리 특정되지 않는 한, 사이클로알킬은 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 예를 들어, C₃-C₁₀ 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. 달리 기재되지 않는 한, "사이클로알킬"은 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다.

[0031] 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 4-내지 12-원 비-방향족 고리계의 라디칼을 지칭하되, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 4차 질소, 산화된 질소(예를 들어, NO), 산소 및 황(설폭사이드 및 설펜 포함)으로부터 선택된다("4-12 원 헤테로사이클릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3-내지 6-원 비-방향족 고리계이되, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 4차 질소, 산화된 질소(예를 들어, NO), 산소 및 황(설폭사이드 및 설펜 포함)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖되, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 4차 질소, 산화된 질소(예를 들어, NO), 산소 및 황(설폭사이드 및 설펜 포함)으로부터 선택된다. 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로사이클릴기에서, 부착점은, 원자가 허용하는 한, 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 예시적인 헤테로사이클릴기는 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 테트라하이드로퓨란일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 피페라진일, 모르폴린일, 아제판일, 옥세판일, 티에판일, 테트라하이드로피리딘일 등을 포함한다.

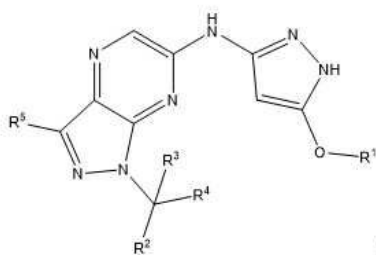
[0032] 용어 "헤테로아릴"은, 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 4-12원 단환식 또는 이환식 4n+2 방향족 고리계(예를 들어, 환식 배열에서 공유되는 6 또는 10개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭하고, 여기서 각 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5-10원 헤테로아릴"). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴기에서, 부착점은, 원자가 허용하는 한, 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 이환식 고리계는 하나 또는 두 고리에서 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 또한 위에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 아릴기와 융합되고 이때 부착점이 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 있는 고리계를 포함하며, 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리계의 고리 구성원 수를 지정한다. 하나의 고리가 헤테로원자 부착점을 함유하지 않는 이환식 헤테로아릴기(예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카바졸릴 등)는, 어느 하나의 고리, 즉, 헤테로원자를 보유하는 고리(예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리(예를 들어, 5-인돌릴)일 수 있다. 헤테로아릴기는, 예를 들어, 6-10-원 헤테로아릴로 기재될 수 있으며, 여기서 용어 "원"(membered)은 모이어티 내의 비-수소 고리 원자를 지칭한다.

[0033] 본 명세서에 개시된 소정의 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 모든 호변이성질체 형태의 화합물이 본 개시내용의 범위 내인 것은 당업자에게 명백할 것이다. 용어 "호변이성질체"는 특정 화합물 구조의 상호교환 가능한 형태이고 수소 원자 및 전자의 치환이 다양한 화합물을 지칭한다. 따라서 두 구조는 π 전자와 원자(보통 H)의 이동을 통해 평형 상태에 있을 수 있다.

[0034] 본 개시내용의 화합물

[0035] 본 명세서에는 화학식 (I) 또는 화학식 (Ia)의 일반적 구조를 갖는 화합물의 실시형태가 개시되어 있다. 본 발명은, 암의 치료에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 이러한 화합물은 CDK2의 선택적 저해제이다.

[0036] 제1 실시형태에서, 본 개시내용은 다음 구조 화학식 (I)로 표시되는 화합물:



[0037] (I), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 식 중,

[0038] R¹은 1 내지 4개의 할로로 선택적으로 치환된 C₁-C₄알킬이고;

[0039] R²는 C₁-C₄알킬 또는 고리 A이되, C₁-C₄알킬은 할로, CN 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기 및

/또는 O, S 및 NR^d로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴의 1개의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0040] R³은 H, C₁-C₄알킬, C₃-C₁₀사이클로알킬 및 4 내지 12-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, C₁-C₄알킬 및 C₃-C₁₀사이클로알킬은 각각 1 내지 4개의 R^c로 선택적으로 치환되고, 4 내지 12-원 헤테로사이클릴은 O, S 및 NR^d로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖고, 이어서 고리 탄소 상에 1 내지 4개의 R^c로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0041] R²와 R³은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 고리 B를 형성하되, 고리 B는 C₃-C₁₀사이클로알킬 또는 4 내지 12-원 헤테로사이클릴이고, C₃-C₁₀사이클로알킬은 1 내지 4개의 R^b로 선택적으로 치환되고, 4 내지 12-원 헤테로사이클릴은 NR^d, O 및 S로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자이고, 이어서 고리 탄소 상에 1 내지 4개의 R^b로 선택적으로 치환되고;

[0042] 고리 A는 C₃-C₁₀사이클로알킬, 페닐, 나프틸, 4 내지 12-원 헤테로사이클릴, 및 4 내지 12-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, C₃-C₁₀사이클로알킬, 페닐, 및 나프틸은 각각 1 내지 4개의 R^a로 선택적으로 치환되고, 4 내지 12-원 헤테로사이클릴 및 4 내지 12-원 헤테로아릴은 O, S 및 NR^d로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖고, 이어서 고리 탄소 상에 1 내지 4개의 R^a로 선택적으로 치환되고;

[0043] 각각의 R^a는 독립적으로 할로, OH, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^a는 =O를 형성하고, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

[0044] 각각의 R^b는 독립적으로 할로, OH, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^b는 =O를 형성하고, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

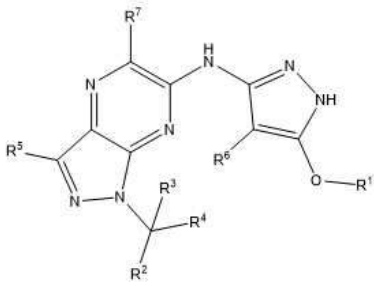
[0045] 각각의 R^c는 독립적으로 할로, OH, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^c는 =O를 형성하되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0046] 각각의 R^d는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆알킬이고;

[0047] R⁴는 H, 또는 할로 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된 C₁-C₄알킬이고; 그리고

[0048] R⁵는 H, 할로, CN, 및 C₁-C₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, C₁-C₄알킬은 할로 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0049] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 다음 구조 화학식 (Ia)로 표시되는 화합물:



[0050] (Ia), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 식 중,

[0051] R¹은 할로 및 D로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된 C₁-C₄알킬이고;

[0052] R²는 C₁-C₄알킬 또는 고리 A이되, C₁-C₄알킬은 할로, D, CN 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기 및/또는 O, S 및 NR^d로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴의 1개의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0053] R³은 H, D, C₁-C₄알킬, C₃-C₁₀사이클로알킬 및 4 내지 12-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, C₁-C₄알킬 및 C₃-C₁₀사이클로알킬은 각각 1 내지 4개의 R^c로 선택적으로 치환되고, 4 내지 12-원 헤테로사이클릴은 O, S 및 NR^d로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖고, 이어서 고리 탄소 상에 1 내지 4개의 R^c로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0054] R²와 R³은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 고리 B를 형성하되, 고리 B는 C₃-C₁₀사이클로알킬 또는 4 내지 12-원 헤테로사이클릴이고, C₃-C₁₀사이클로알킬은 1 내지 4개의 R^b로 선택적으로 치환되고, 4 내지 12-원 헤테로사이클릴은 NR^d, O 및 S로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자이고, 이어서 고리 탄소 상에 1 내지 4개의 R^b로 선택적으로 치환되고;

[0055] 고리 A는 C₃-C₁₀사이클로알킬, 페닐, 나프틸, 4 내지 12-원 헤테로사이클릴, 및 4 내지 12-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, C₃-C₁₀사이클로알킬, 페닐 및 나프틸은 각각 1 내지 4개의 R^a로 선택적으로 치환되고, 4 내지 12-원 헤테로사이클릴 및 4 내지 12-원 헤테로아릴은 O, S 및 NR^d로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖고, 이어서 고리 탄소 상에 1 내지 4개의 R^a로 선택적으로 치환되고;

[0056] 각각의 R^a는 독립적으로 D, 할로, OH, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^a는 =O를 형성하되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

[0057] 각각의 R^b는 독립적으로 D, 할로, OH, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^b는 =O를 형성하고, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

[0058] 각각의 R^c는 독립적으로 D, 할로, OH, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^c는 =O를 형성하되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0059] 각각의 R^d는 독립적으로 H, D 및 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0060] R^4 는 H, D, 및 할로, D 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0061] R^5 는 H, D, 할로, CN 및 C_1-C_4 알킬이되, C_1-C_4 알킬은 할로 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

[0062] R^6 은 H 또는 D이고; 그리고

[0063] R^7 은 H 또는 D이다.

[0064] 일부 실시형태에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 할로, OH, CN, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^a 는 =O를 형성하고, 여기서 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^b 는 독립적으로 할로, OH, CN, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^b 는 =O를 형성하고, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^c 는 독립적으로 할로, OH, CN, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 동일 원자에 부착된 2개의 R^c 는 =O를 형성하되, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 알콕시는 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 각각의 R^d 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0065] 일부 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_4 알킬 또는 고리 A이되, C_1-C_4 알킬은 할로, CN 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기 및/또는 O, S 및 NR^d 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴의 1개의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^4 는 H, D, 및 할로 및 OH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0066] 일부 실시형태에서, R^1 은, 각각 1 내지 4개의 할로로 선택적으로 치환된, 메틸 또는 에틸이다.

[0067] 일부 실시형태에서, R^1 은, 각각 1 내지 4개의 할로 또는 D로 선택적으로 치환된, 메틸 또는 에틸이다.

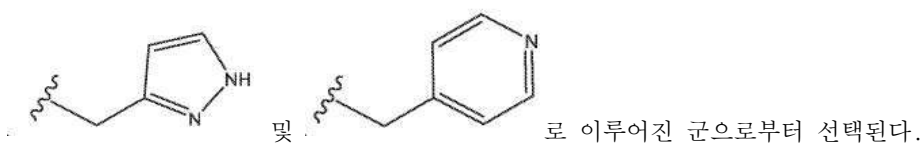
[0068] 일부 실시형태에서, R^1 은 메틸, 에틸, CF_3 , CH_2F 및 CHF_2 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0069] 일부 실시형태에서, R^1 은 메틸, 에틸, CD_3 , CD_2H , CDH_2 , CF_3 , CH_2F 및 CHF_2 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

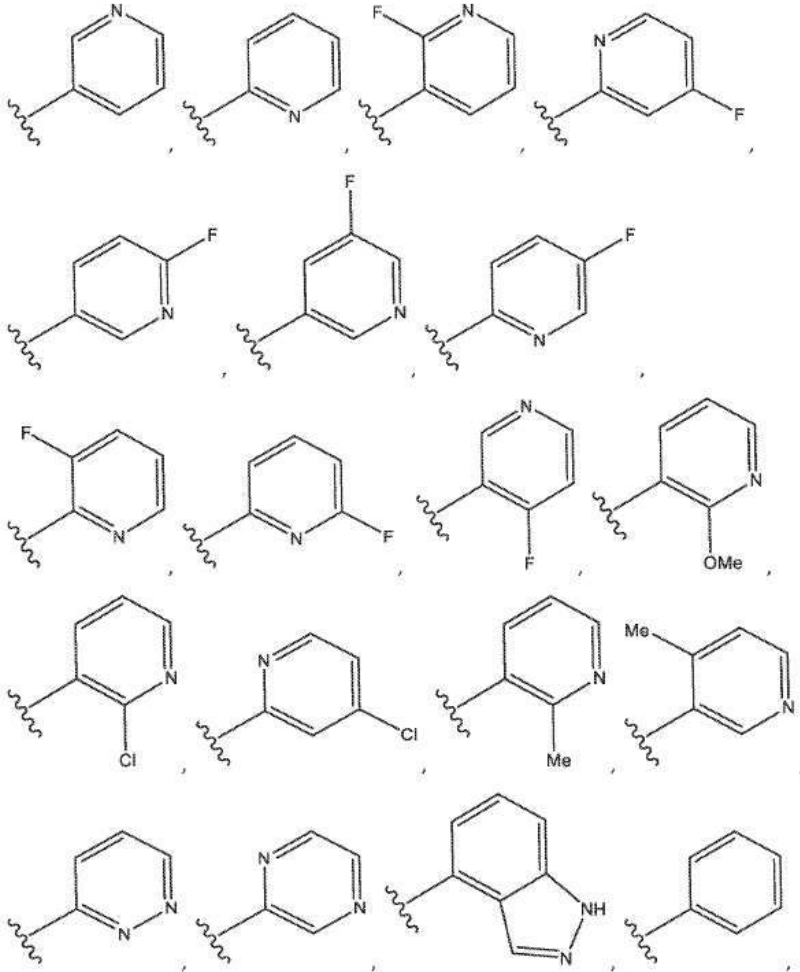
[0070] 일부 실시형태에서, R^1 은 CHF_2 이다.

[0071] 일부 실시형태에서, R^1 은 CD_3 이다.

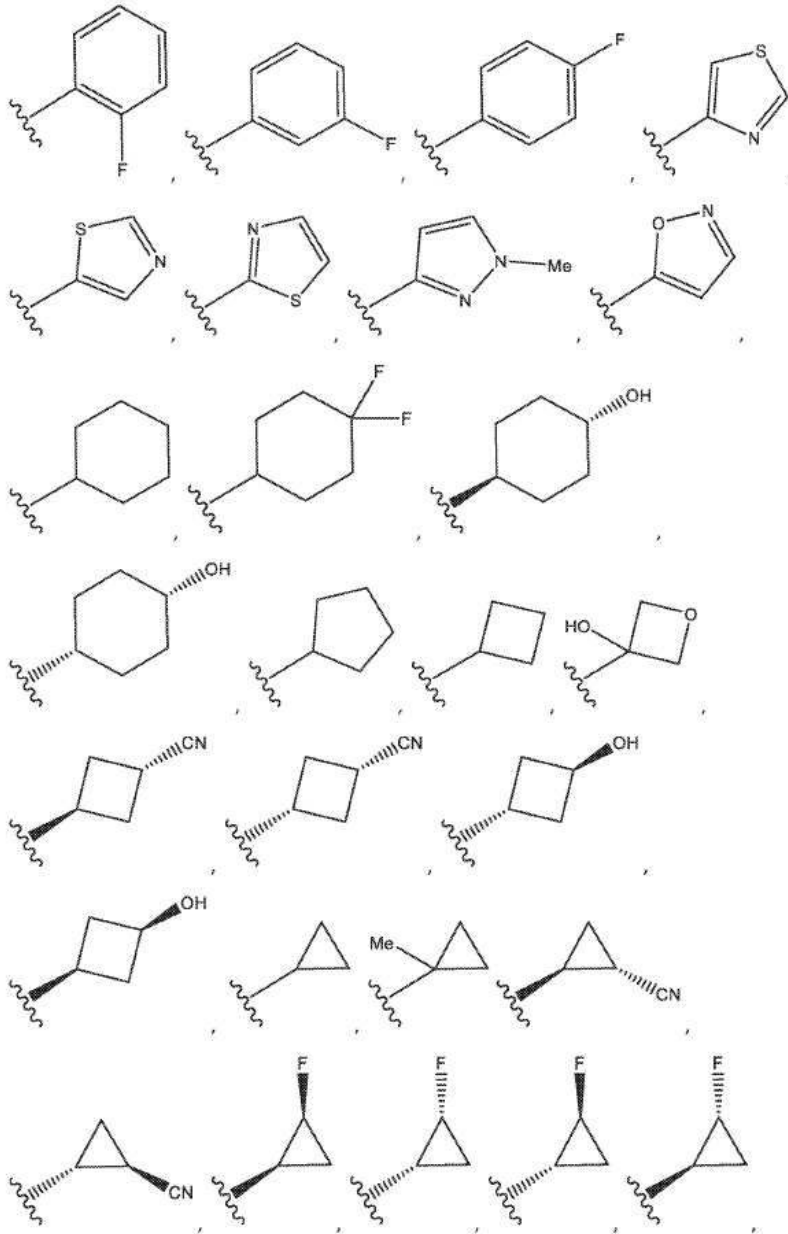
[0072] 일부 실시형태에서, R^2 는 고리 A, 메틸, 에틸, $CH(OH)CH_3$, CH_2F , CHF_2 , CH_2OH , $CH(CH_3)CH_2OH$, CH_2, CH_2OH ,



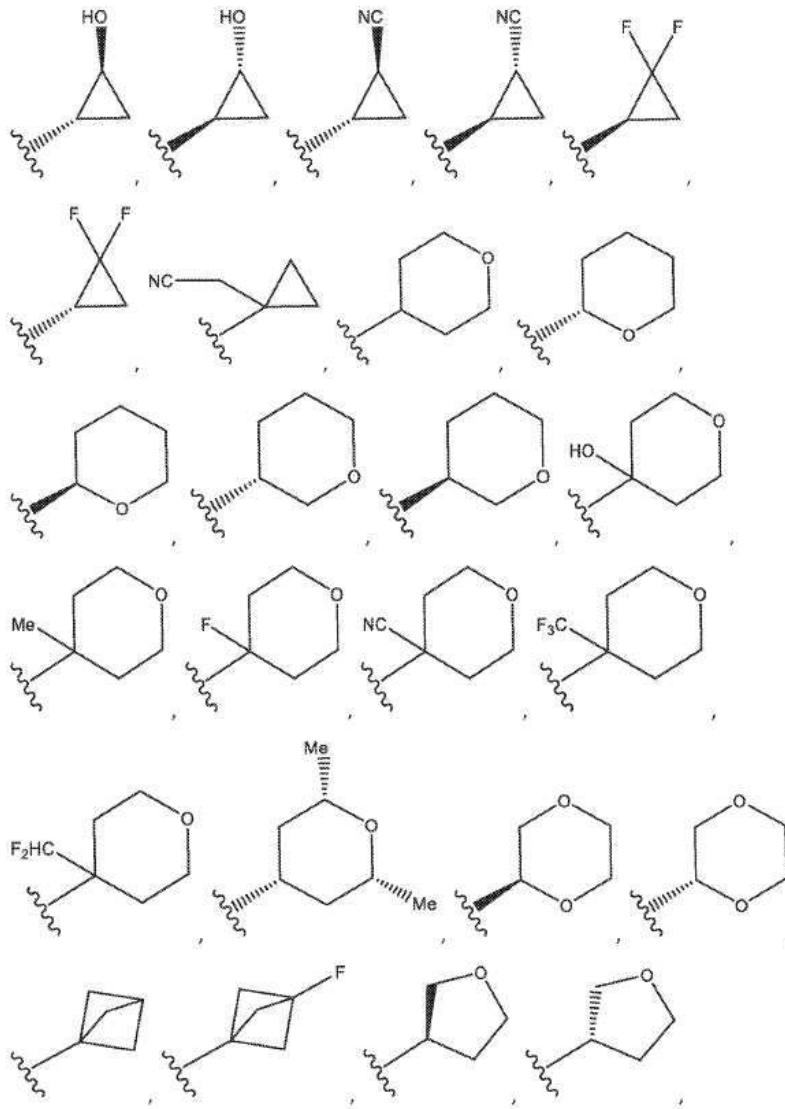
[0073] 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



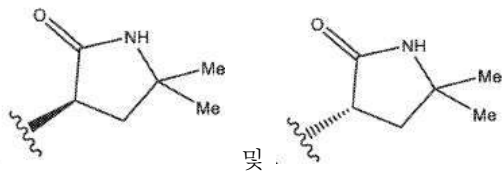
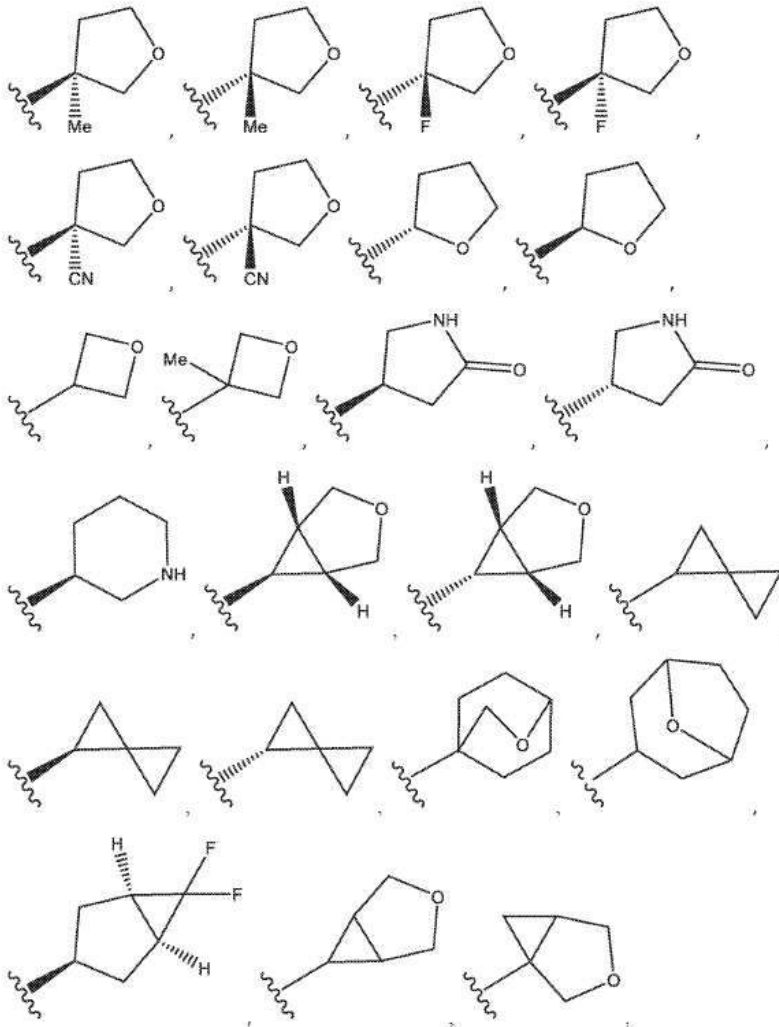
[0074]



[0075]

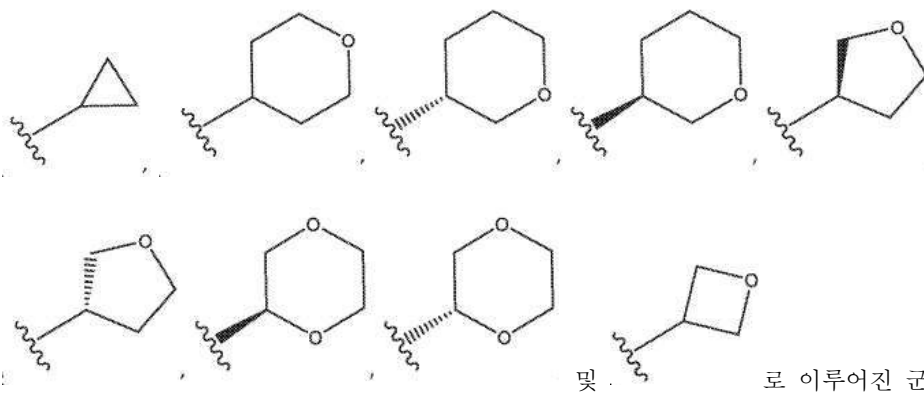


[0076]



[0079] 일부 실시형태에서, R^a는 플루오로, 클로로, CN, OH, OCH₃, 메틸, CH₂CN, CF₃, 및 CHF₂로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 동일 원자에 부착된 2개의 R^a는 =O를 형성한다.

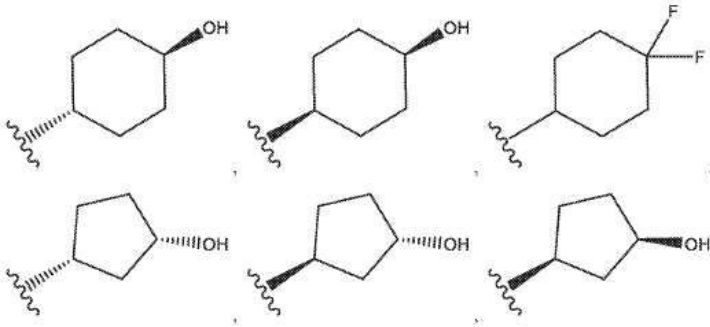
[0080] 일부 실시형태에서, R³은 H, 메틸, 에틸, CH(OH)CH₃, CH₂F, CHF₂, CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH, CH₂,CH₂OH,



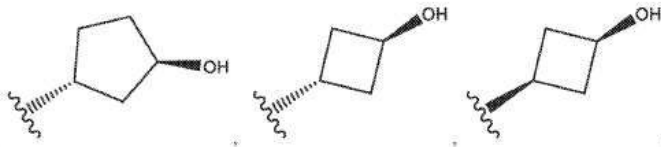
및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0081] 일부 실시형태에서, R^c는 OH 및 F로부터 선택된다.

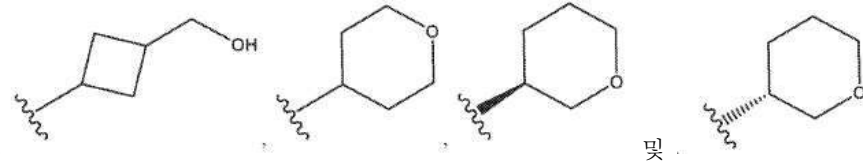
[0082] 일부 실시형태에서, 고리 B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0083]



[0084]



[0085]

[0086] 일부 실시형태에서, R^b는 OH, F, 및 CH₂OH로 이루어진 군으로부터 선택된다.

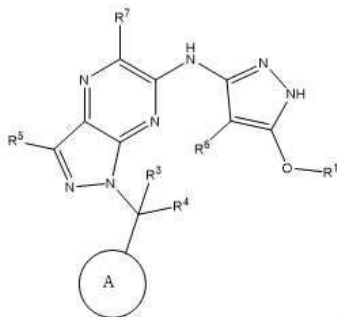
[0087] 일부 실시형태에서, R⁴는 H, 메틸 및 메틸, CH(OH)CH₃, CH₂F, CHF₂, CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH, CH₂CH₂OH로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0088] 일부 실시형태에서, R⁴는 OH 또는 F로 치환된 C₁-C₄알킬이다.

[0089] 일부 실시형태에서, R^d는 H 또는 메틸이다.

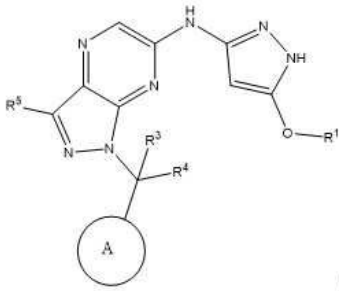
[0090] 일부 실시형태에서, R⁵는 H, F, Cl, CN, 메틸 및 CH(OH)CH₃로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0091] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 다음 구조 화학식 (IIa)로 표시되는 화합물:



[0092] (IIa), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0093] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 다음 구조 화학식 (II)로 표시되는 화합물:



(II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0094]

일부 실시형태에서, 고리 A는, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된, C₃-C₈사이클로알킬이되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0095]

[0096]

일부 실시형태에서, 고리 A는, D, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된, C₃-C₈사이클로알킬이되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0097]

일부 실시형태에서, 고리 A는, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된, 페닐이되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0098]

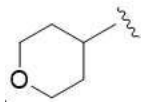
일부 실시형태에서, 고리 A는, D, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된, 페닐이되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0099]

일부 실시형태에서, 고리 A는, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된, 4 내지 10-원 헤테로사이클릴이되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0100]

일부 실시형태에서, 고리 A는, D, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 고리 탄소 상에 선택적으로 치환된, 4 내지 10-원 헤테로사이클릴이되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된다.



[0101]

일부 실시형태에서, 고리 A는 이다.

[0102]

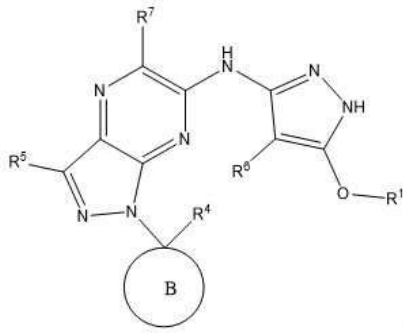
일부 실시형태에서, 고리 A는, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 고리 탄소 상에 선택적으로 치환된, 4 내지 10-원 헤테로아릴이되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0103]

일부 실시형태에서, 고리 A는, D, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 고리 탄소 상에 선택적으로 치환된, 4 내지 10-원 헤테로아릴이되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0104]

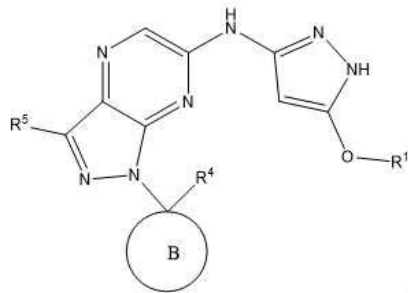
일부 실시형태에서, 본 개시내용은 다음 구조 화학식 (IIIa)로 표시되는 화합물:



(IIIa), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0105]

[0106] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 다음 구조 화학식 (III)으로 표시되는 화합물:



(III), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0107]

[0108] 일부 실시형태에서, 고리 B는, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된, C₃-C₈사이클로알킬이되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0108]

[0109] 일부 실시형태에서, 고리 B는, D, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된, C₃-C₈사이클로알킬이되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0109]

[0110] 일부 실시형태에서, 고리 B는 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 고리 탄소 상에 선택적으로 치환된, 4 내지 10-원 헤테로사이클릴이되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0110]

[0111] 일부 실시형태에서, 고리 B는, D, 할로, OH, =O, CN, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 고리 탄소 상에 선택적으로 치환된, 4 내지 10-원 헤테로사이클릴이되, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄알콕시는 각각, 할로, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0111]

[0112] 일부 실시형태에서, R²는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 아이소부틸 및 *tert*-부틸로 이루어진 군으로부터 선택되되, 이들 각각은 할로, OH, CN 및 5 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0112]

[0113] 일부 실시형태에서, R²는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 아이소부틸 및 *tert*-부틸로 이루어진 군으로부터 선택되되, 이들 각각은 D, 할로, OH, CN 및 5 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된다.

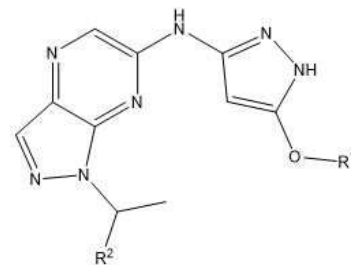
[0113]

[0114] 일부 실시형태에서, R³은 H, C₁-C₄알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 4 내지 10-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, C₁-C₄알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 4 내지 10-원 헤테로사이클릴은 할로 및 OH로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 (R³이 4 내지 10-원 헤테로사이클릴인 경우 고리 탄소 상에) 선택

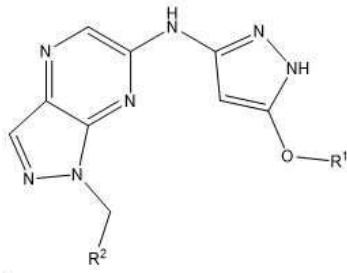
[0114]

택적으로 치환된다.

- [0115] 일부 실시형태에서, R³은 H, D, C₁-C₄알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 4 내지 10-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, C₁-C₄알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 4 내지 10-원 헤테로사이클릴은 D, 할로 및 OH로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 (R³이 4 내지 10-원 헤테로사이클릴인 경우 고리 탄소 상에) 선택적으로 치환된다.
- [0116] 일부 실시형태에서, R³은 H, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 및 옥세탄일로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 할로 및 OH로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 (R³이 옥세탄일인 경우 고리 탄소 상에) 선택적으로 치환된다.
- [0117] 일부 실시형태에서, R³은 H, D, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 및 옥세탄일로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 D, 할로 및 OH로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 (R³이 옥세탄일인 경우 고리 탄소 상에) 선택적으로 치환된다.
- [0118] 일부 실시형태에서, R³은 H이다.
- [0119] 일부 실시형태에서, R³은 D이다.
- [0120] 일부 실시형태에서, R⁴는 H 또는 CH₃이다.
- [0121] 일부 실시형태에서, R⁴는 H, D 및 CH₃로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0122] 일부 실시형태에서, R⁴는 H이다.
- [0123] 일부 실시형태에서, R⁴는 D이다.
- [0124] 일부 실시형태에서, R⁵는 H, 할로, CN, 메틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며, 메틸 및 에틸은 OH로 선택적으로 치환된다.
- [0125] 일부 실시형태에서, R⁵는 H, D, 할로, CN, 메틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며, 메틸 및 에틸은 OH로 선택적으로 치환된다.
- [0126] 일부 실시형태에서, R⁵는 H이다.
- [0127] 일부 실시형태에서, R⁵는 D이다.

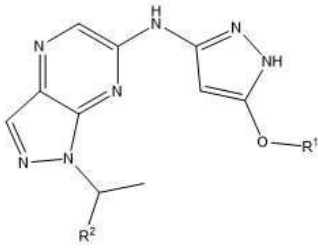


- [0128] 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 IVa-1 또는 IVb-1: 또는

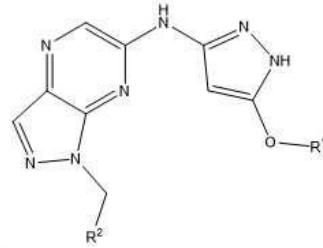


(IVb-1) 을 갖는 것 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0129] 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 IVa 또는 IVb:



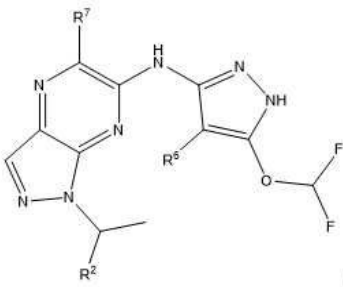
(IVa)



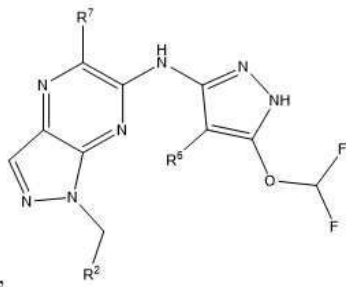
(IVb)

[0130] 를 갖는 것 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0131] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 Va-1, Vb-1, Vc-1 및 Vd-1의 화합물:

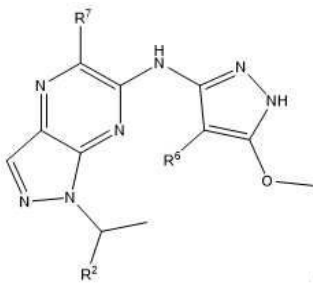


(Va-1),

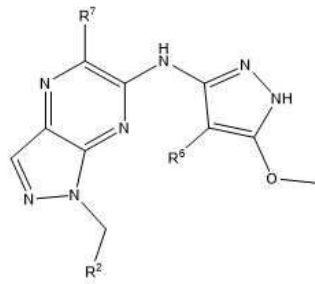


(Vb-1)

[0132]



(Vc-1)



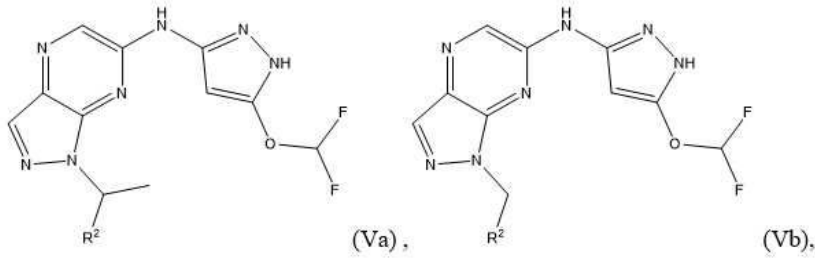
(Vd-1)

[0133] 를 갖는 것 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

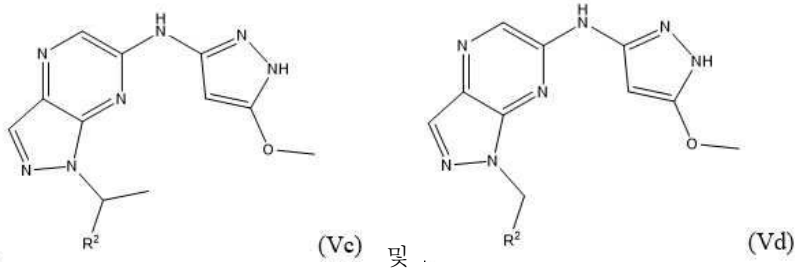
[0134] 일부 실시형태에서, R⁶은 H이다. 일부 실시형태에서, R⁶은 D이다.

[0135] 일부 실시형태에서, R⁷은 H이다. 일부 실시형태에서, R⁷은 D이다.

[0136] 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 Va, Vb, Vc 및 Vd의 화합물:



[0137]



[0138]

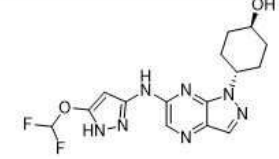
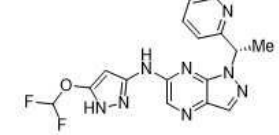
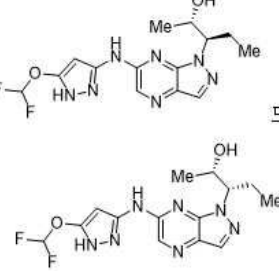
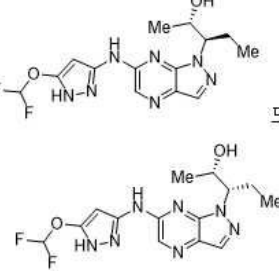
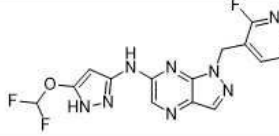
염으로부터 선택된다.

[0139]

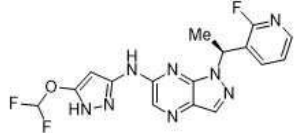
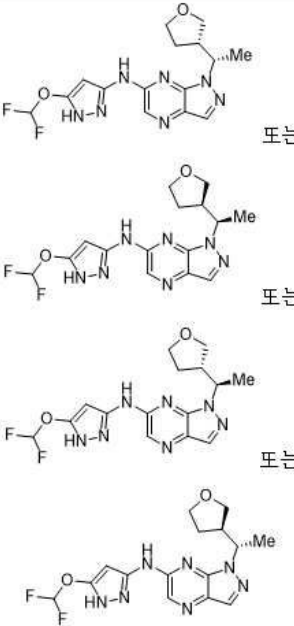
일 실시형태에서, 화합물은 다음 표로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

실시예 번호	구조
1	
2	

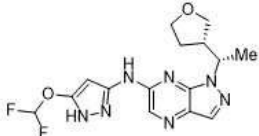
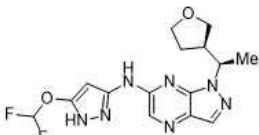
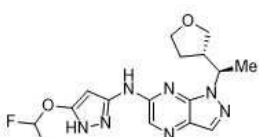
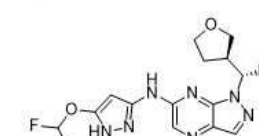
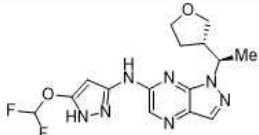
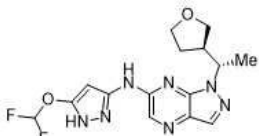
[0140]

실시예 번호	구조
3	
4	
5	
6	
7	

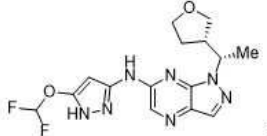
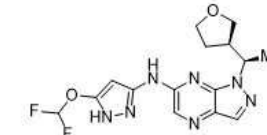
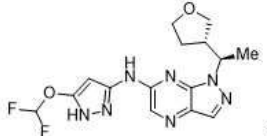
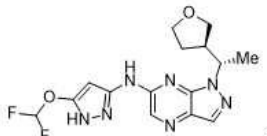
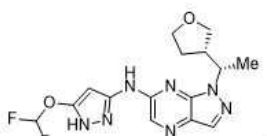
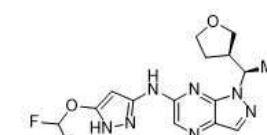
[0141]

실시예 번호	구조
8	
9	

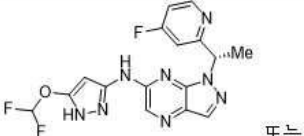
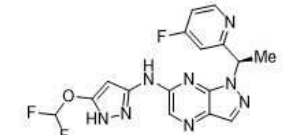
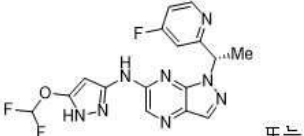
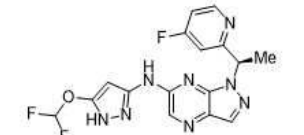
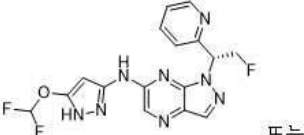
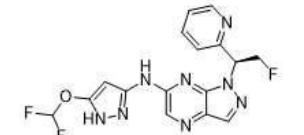
[0142]

실시예 번호	구조
10	 <p>또는</p>  <p>또는</p>  <p>또는</p> 
11	 <p>또는</p> 

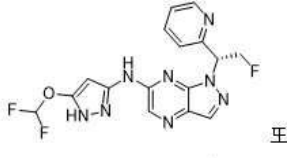
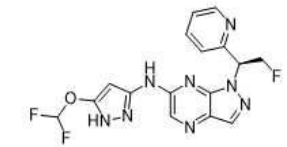
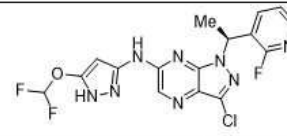
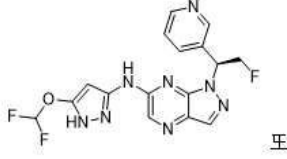
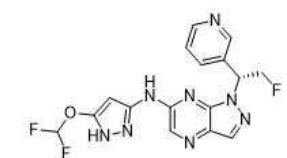
[0143]

실시예 번호	구조
	 <p>또는</p> 
12	 <p>또는</p>  <p>또는</p>  <p>또는</p> 

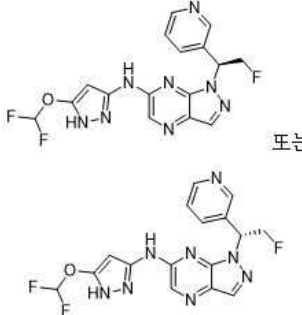
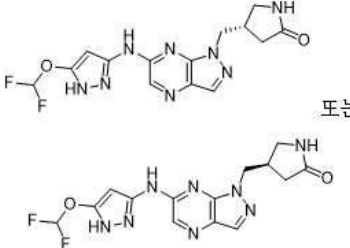
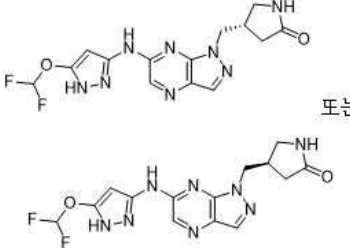
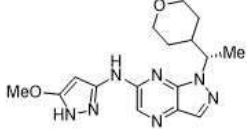
[0144]

실시예 번호	구조
13	 <p>또는</p> 
14	 <p>또는</p> 
15	 <p>또는</p> 

[0145]

실시예 번호	구조
16	 <p>또는</p> 
17	
18	 <p>또는</p> 

[0146]

실시예 번호	구조
19	
20	
21	
22	

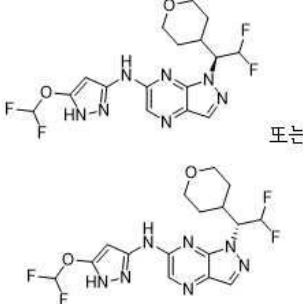
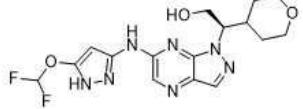
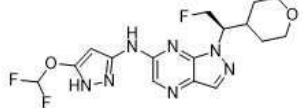
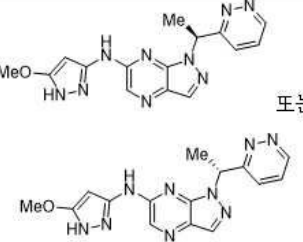
[0147]

실시예 번호	구조
23	
24	 또는
25	 또는

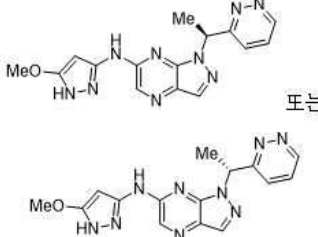
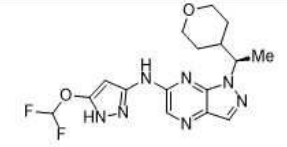
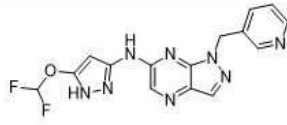
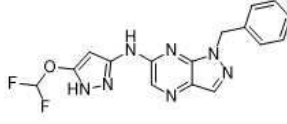
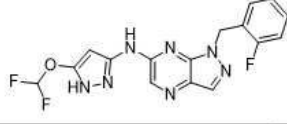
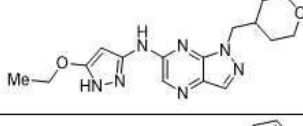
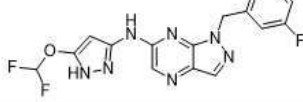
[0148]

실시예 번호	구조
26	 또는
27	 또는
28	 또는

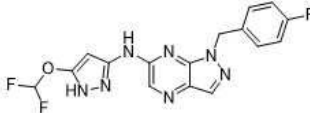
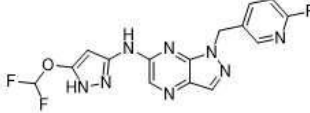
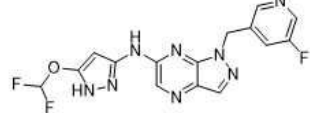
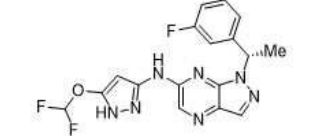
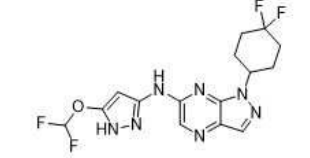
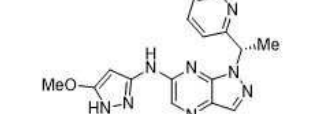
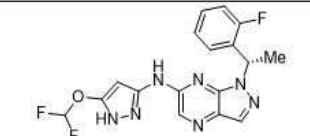
[0149]

실시예 번호	구조
29	
30	
31	
32	

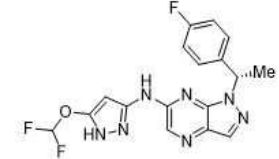
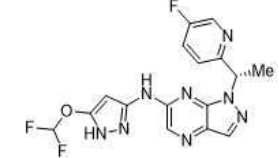
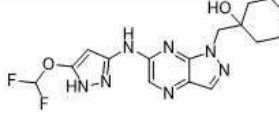
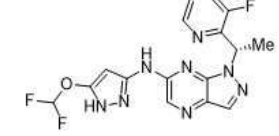
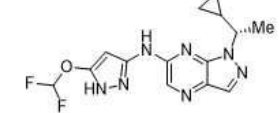
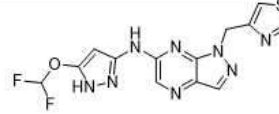
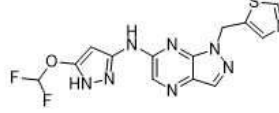
[0150]

실시예 번호	구조
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

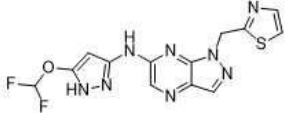
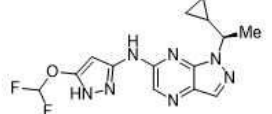
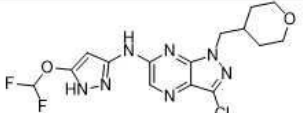
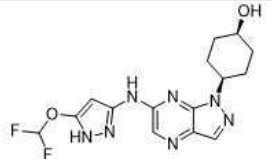
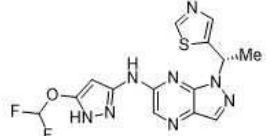
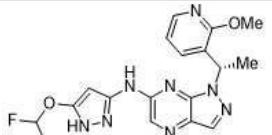
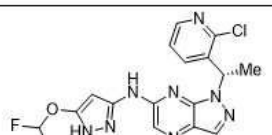
[0151]

실시예 번호	구조
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

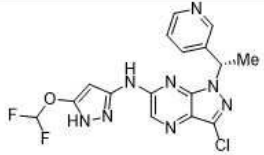
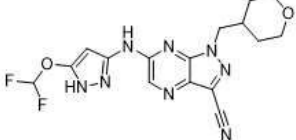
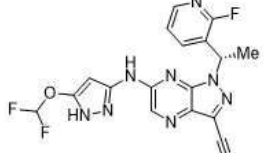
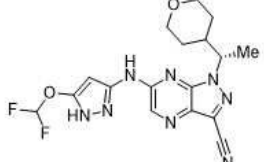
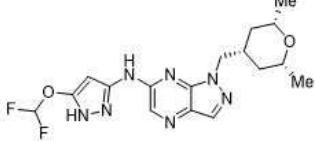
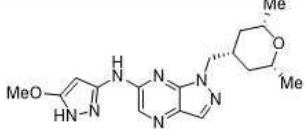
[0152]

실시예 번호	구조
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

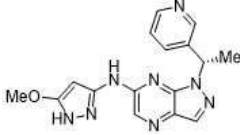
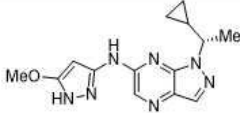
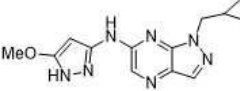
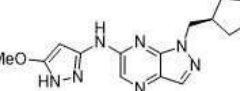
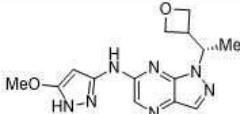
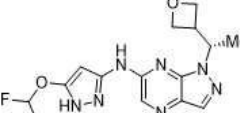
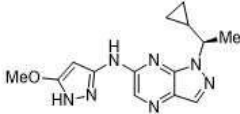
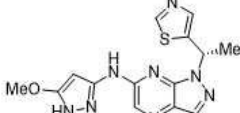
[0153]

실시예 번호	구조
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

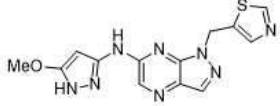
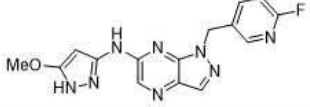
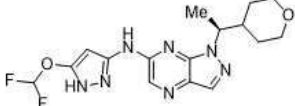
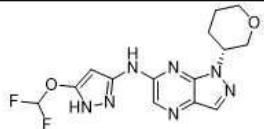
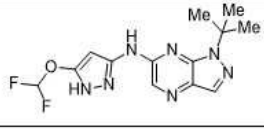
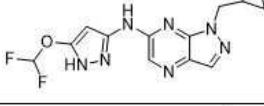
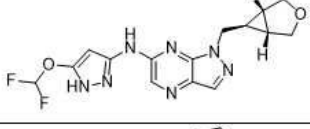
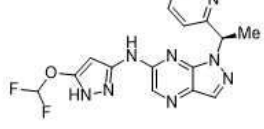
[0154]

실시예 번호	구조
61	
62	
63	
64	
65	
66	

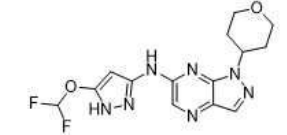
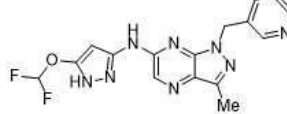
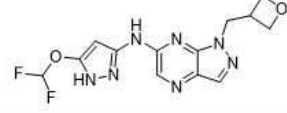
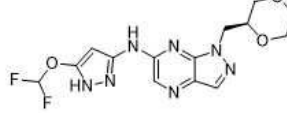
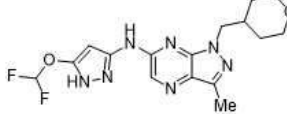
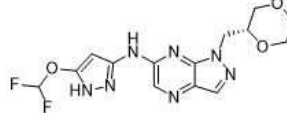
[0155]

실시예 번호	구조
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	

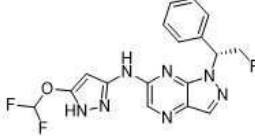
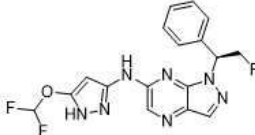
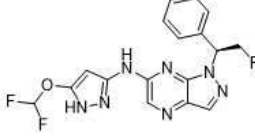
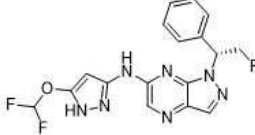
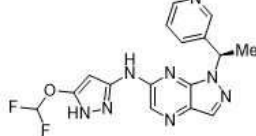
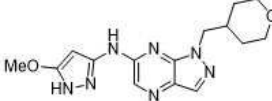
[0156]

실시예 번호	구조
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

[0157]

실시예 번호	구조
83	
84	
85	
86	
87	
88	

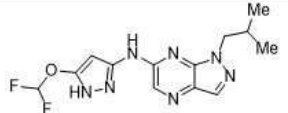
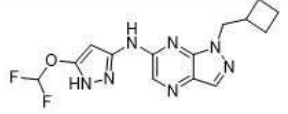
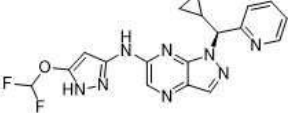
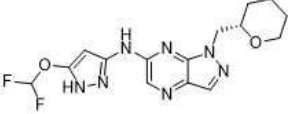
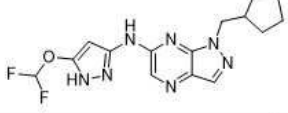
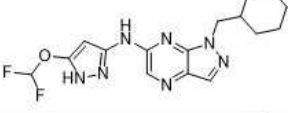
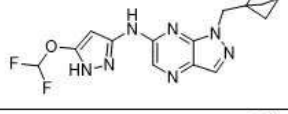
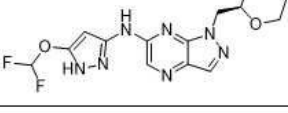
[0158]

실시예 번호	구조
89	 <p style="text-align: center;">또는</p> 
90	 <p style="text-align: center;">또는</p> 
91	
92	

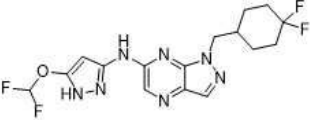
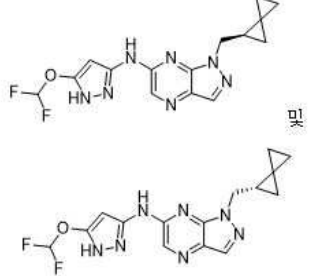
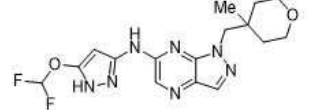
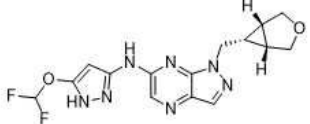
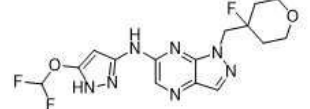
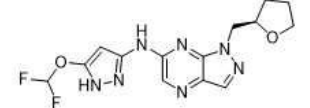
[0159]

실시예 번호	구조
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	

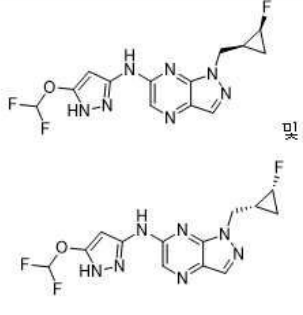
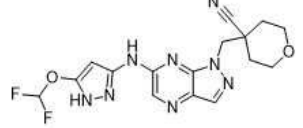
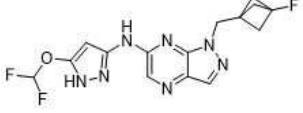
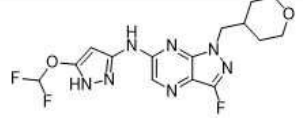
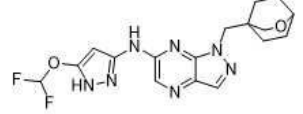
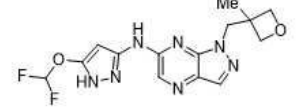
[0160]

실시예 번호	구조
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

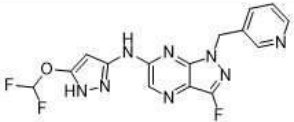
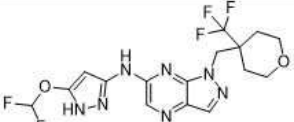
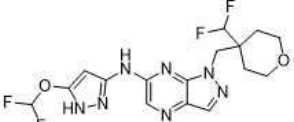
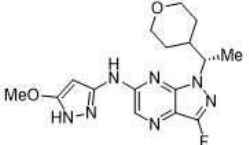
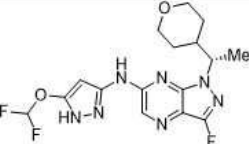
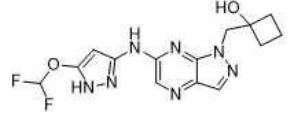
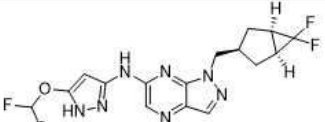
[0161]

실시예 번호	구조
108	
109	
110	
111	
112	
113	

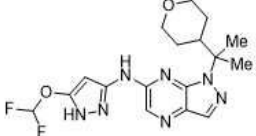
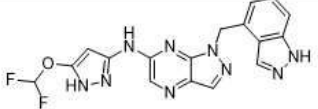
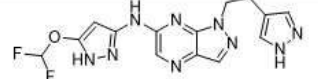
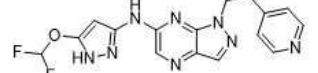
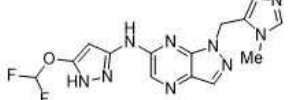
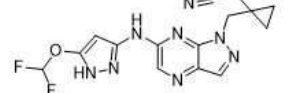
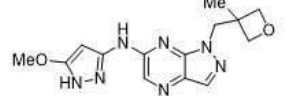
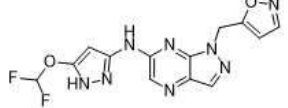
[0162]

실시예 번호	구조
114	
115	
116	
117	
118	
119	

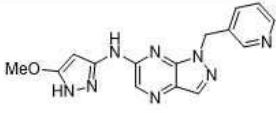
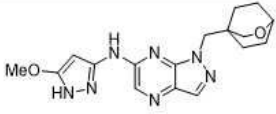
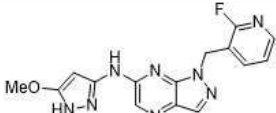
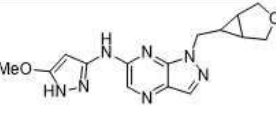
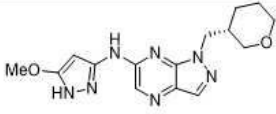
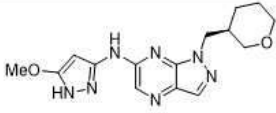
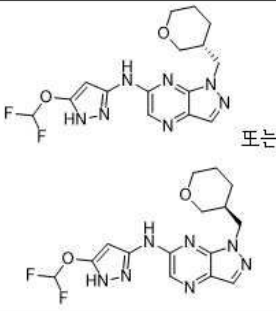
[0163]

실시예 번호	구조
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	

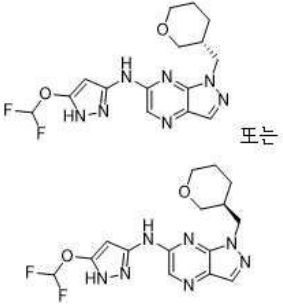
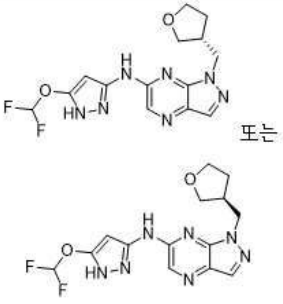
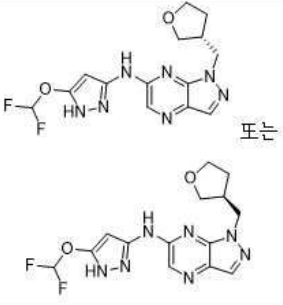
[0164]

실시예 번호	구조
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	

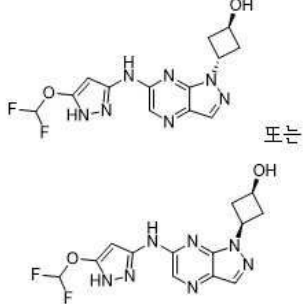
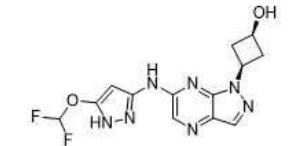
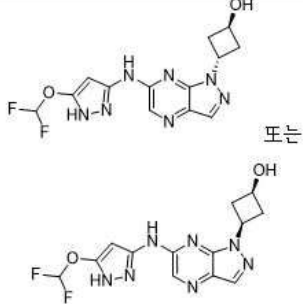
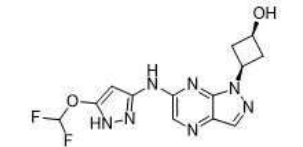
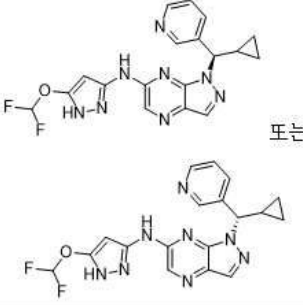
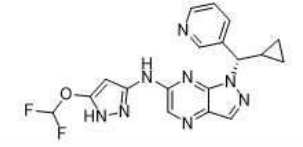
[0165]

실시예 번호	구조
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

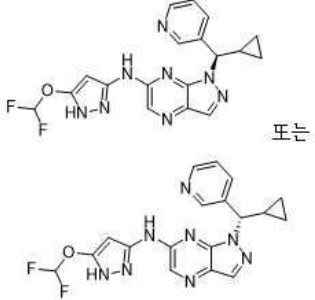
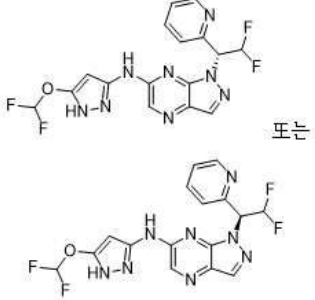
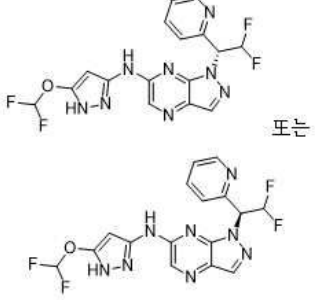
[0166]

실시예 번호	구조
142	 <p>또는</p>
143	 <p>또는</p>
144	 <p>또는</p>

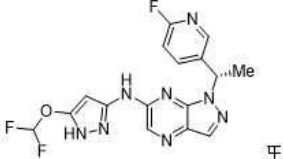
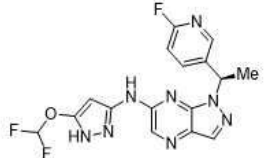
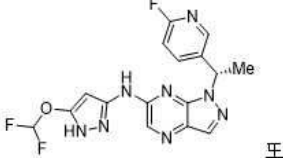
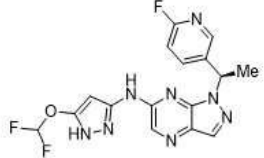
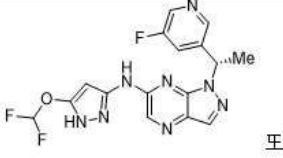
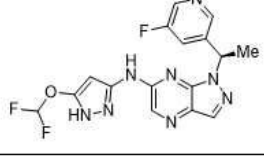
[0167]

실시예 번호	구조
145	 <p style="text-align: center;">또는</p> 
146	 <p style="text-align: center;">또는</p> 
147	 <p style="text-align: center;">또는</p> 

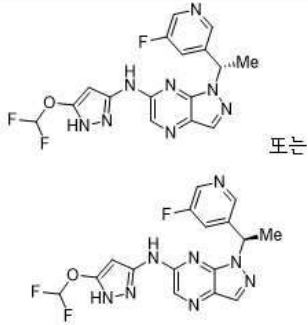
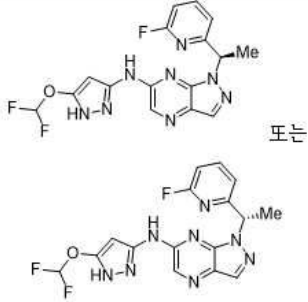
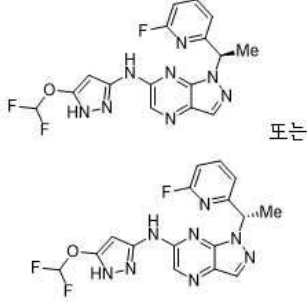
[0168]

실시예 번호	구조
148	
149	
150	

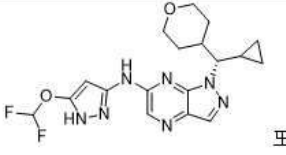
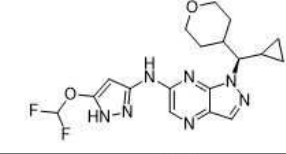
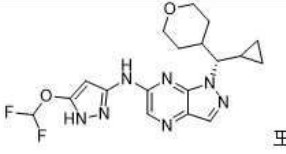
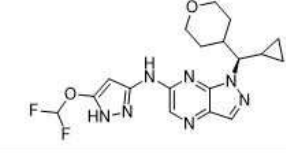
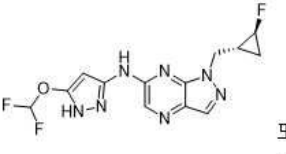
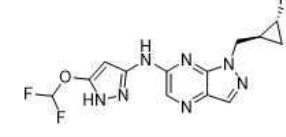
[0169]

실시예 번호	구조
151	 <p>또는</p> 
152	 <p>또는</p> 
153	 <p>또는</p> 

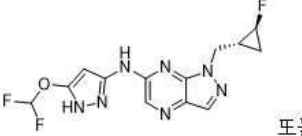
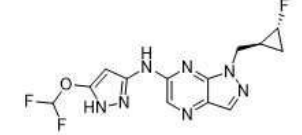
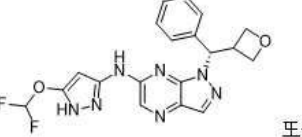
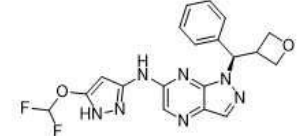
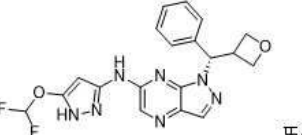
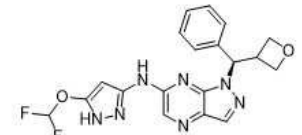
[0170]

실시예 번호	구조
154	
155	
156	

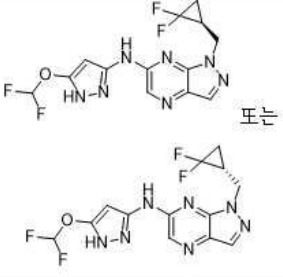
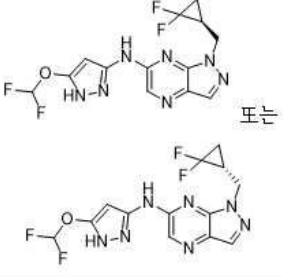
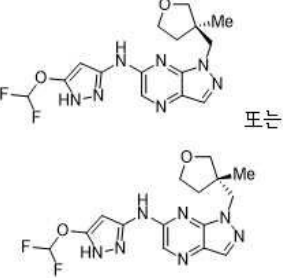
[0171]

실시예 번호	구조
157	 <p style="text-align: center;">또는</p> 
158	 <p style="text-align: center;">또는</p> 
159	 <p style="text-align: center;">또는</p> 

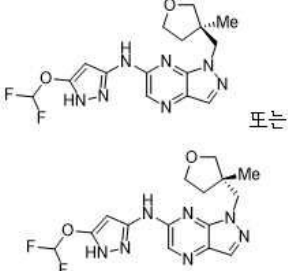
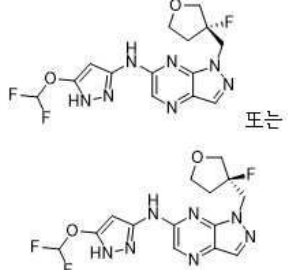
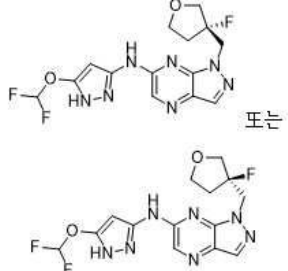
[0172]

실시예 번호	구조
160	 <p>또는</p> 
161	 <p>또는</p> 
162	 <p>또는</p> 

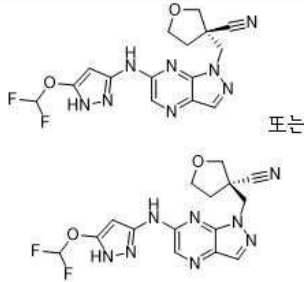
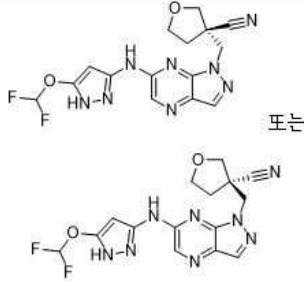
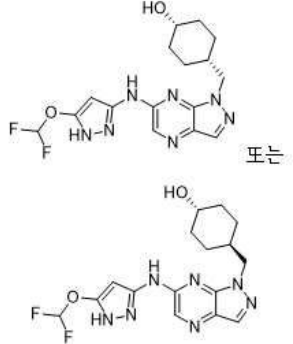
[0173]

실시예 번호	구조
163	
164	
165	

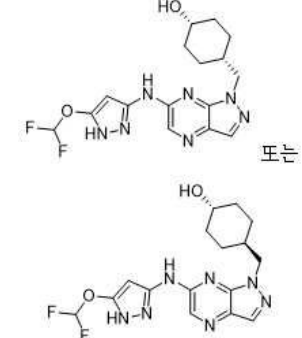
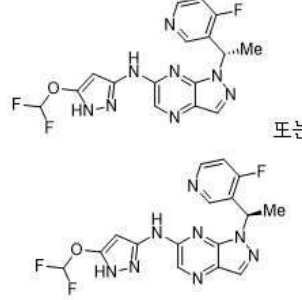
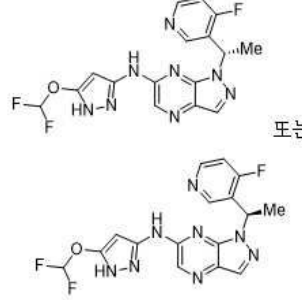
[0174]

실시예 번호	구조
166	
167	
168	

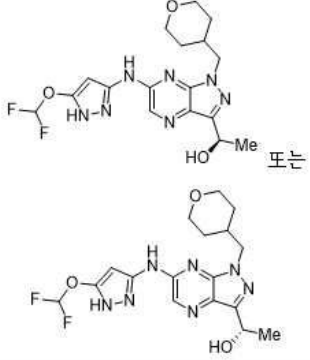
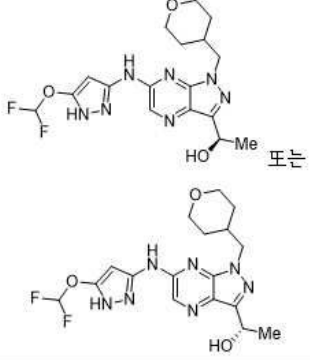
[0175]

실시예 번호	구조
169	 <p>또는</p>
170	 <p>또는</p>
171	 <p>또는</p>

[0176]

실시예 번호	구조
172	
173	
174	

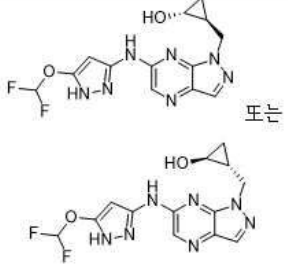
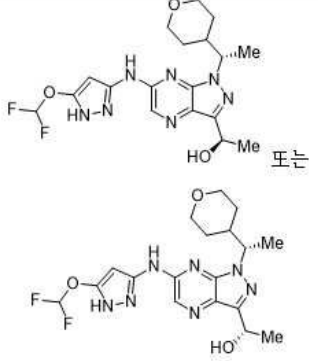
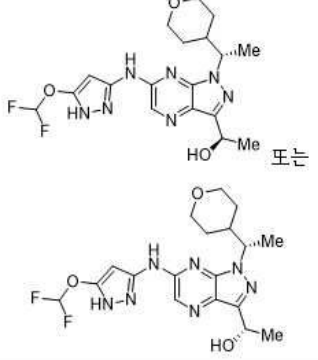
[0177]

실시예 번호	구조
175	 <p>또는</p>
176	 <p>또는</p>

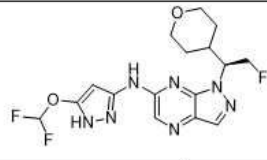
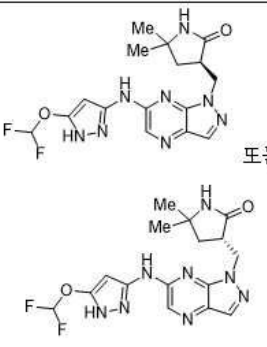
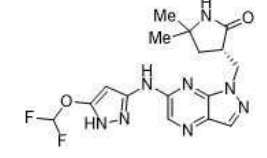
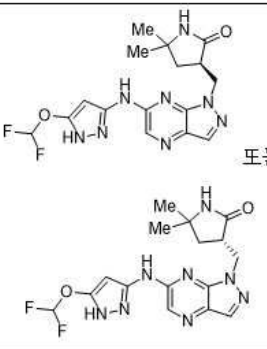
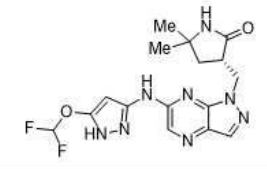
[0178]

실시예 번호	구조
177	<p>또는</p>
178	<p>또는</p>
179	<p>또는</p>

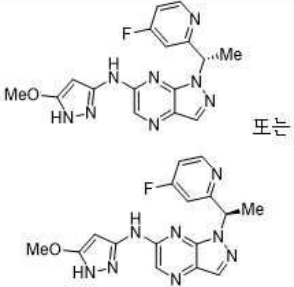
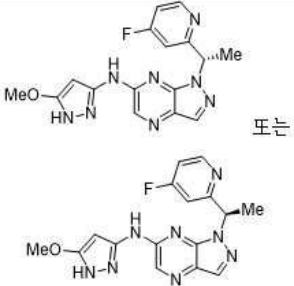
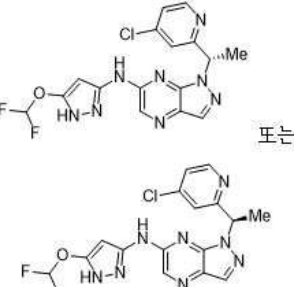
[0179]

실시예 번호	구조
180	
181	
182	

[0180]

실시예 번호	구조
183	
184	 <p>또는</p> 
185	 <p>또는</p> 

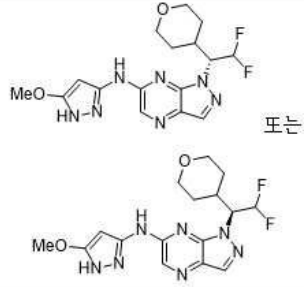
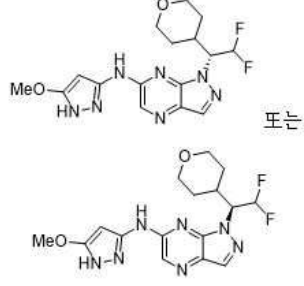
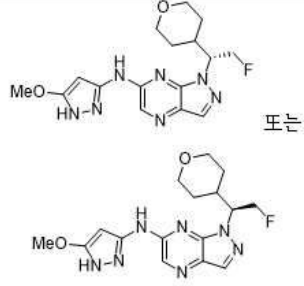
[0181]

실시예 번호	구조
186	
187	
188	

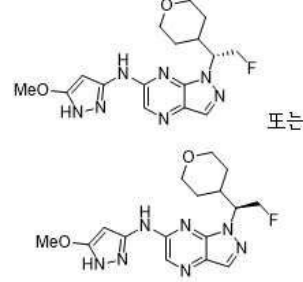
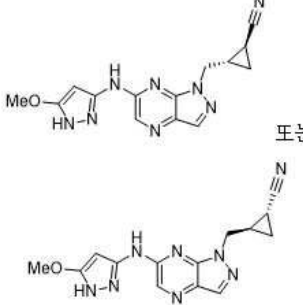
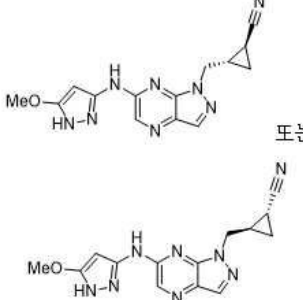
[0182]

실시예 번호	구조
189	<p>또는</p>
190	<p>또는</p>
191	<p>또는</p>

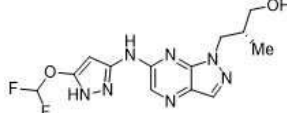
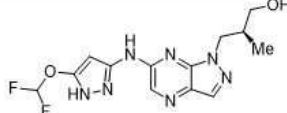
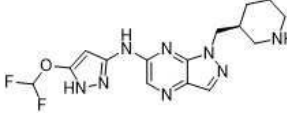
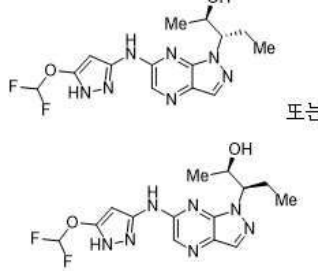
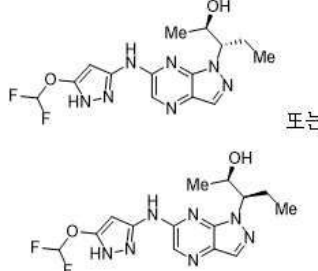
[0183]

실시예 번호	구조
192	
193	
194	

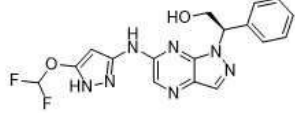
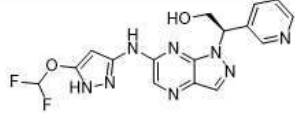
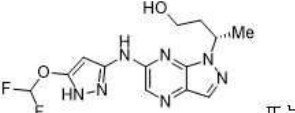
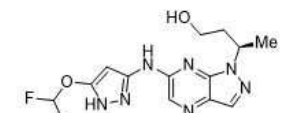
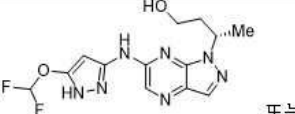
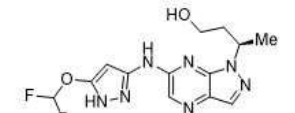
[0184]

실시예 번호	구조
195	
196	
197	

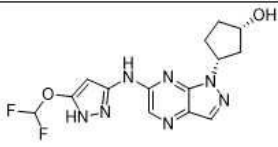
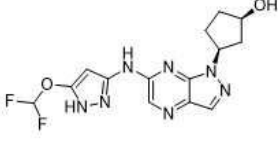
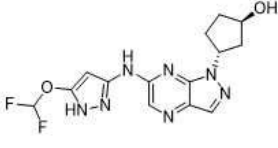
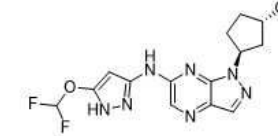
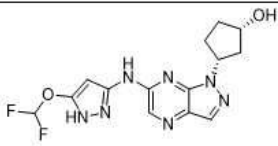
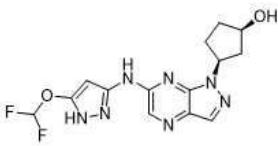
[0185]

실시예 번호	구조
198	
199	
200	
201	
202	

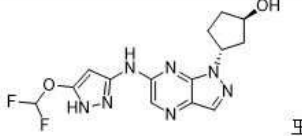
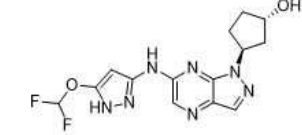
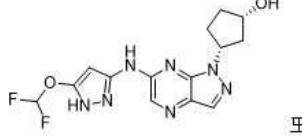
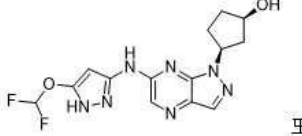
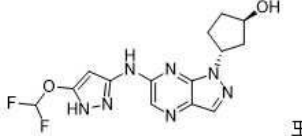
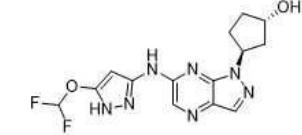
[0186]

실시예 번호	구조
203	
204	
205	 <p data-bbox="662 593 710 627">또는</p> 
206	 <p data-bbox="662 875 710 909">또는</p> 

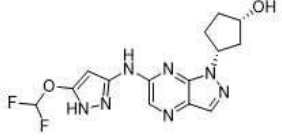
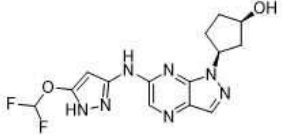
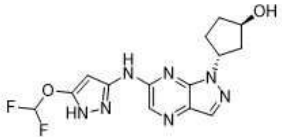
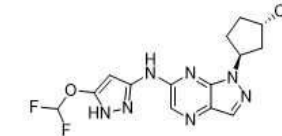
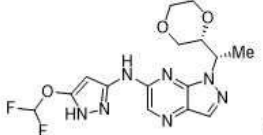
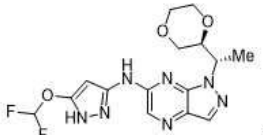
[0187]

실시예 번호	구조
207	 <p>또는</p>  <p>또는</p>  <p>또는</p> 
208	 <p>또는</p>  <p>또는</p>

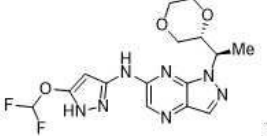
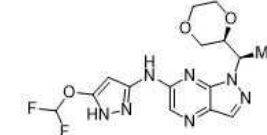
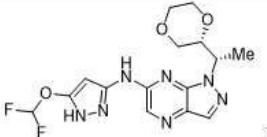
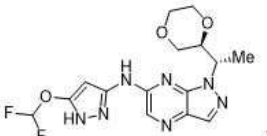
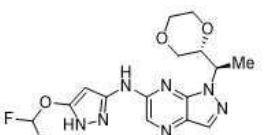
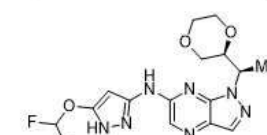
[0188]

실시예 번호	구조
	 <p>또는</p> 
209	 <p>또는</p>  <p>또는</p>  <p>또는</p> 

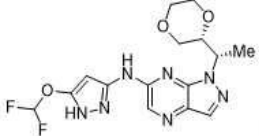
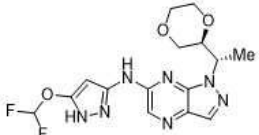
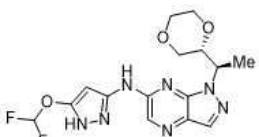
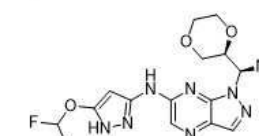
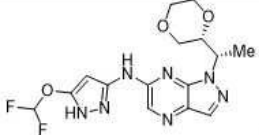
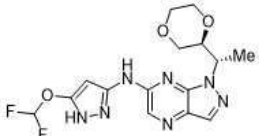
[0189]

실시예 번호	구조
210	 <p>또는</p>  <p>또는</p>  <p>또는</p> 
211	 <p>또는</p>  <p>또는</p>

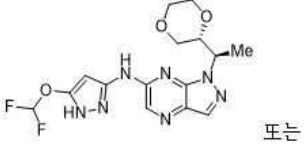
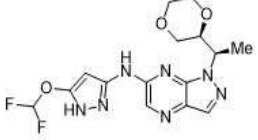
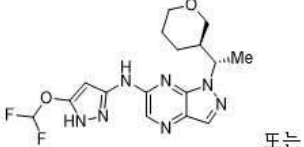
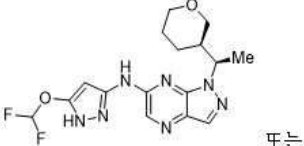
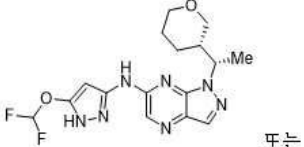
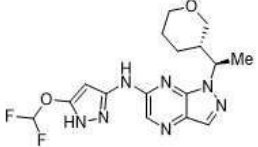
[0190]

실시예 번호	구조
	 <p>또는</p> 
212	 <p>또는</p>  <p>또는</p>  <p>또는</p> 

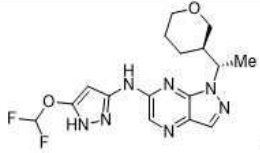
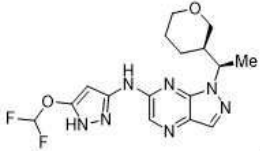
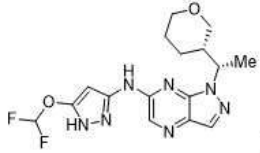
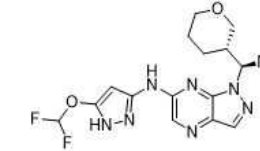
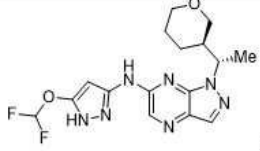
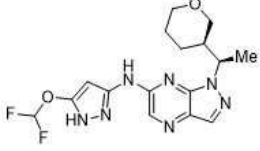
[0191]

실시예 번호	구조
213	 <p>또는</p>  <p>또는</p>  <p>또는</p> 
214	 <p>또는</p>  <p>또는</p>

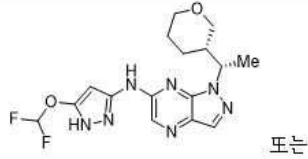
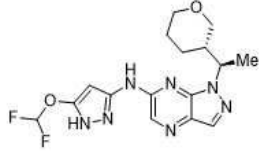
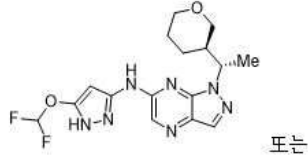
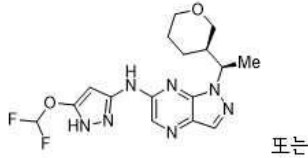
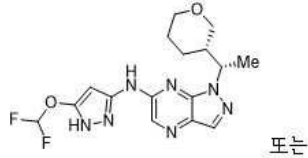
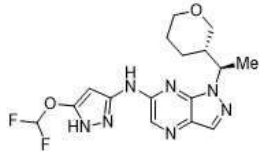
[0192]

실시예 번호	구조
	 <p>또는</p> 
215	 <p>또는</p>  <p>또는</p>  <p>또는</p> 

[0193]

실시예 번호	구조
216	 <p>또는</p>  <p>또는</p>  <p>또는</p> 
217	 <p>또는</p>  <p>또는</p>

[0194]

실시예 번호	구조
	 <p>또는</p> 
218	 <p>또는</p>  <p>또는</p>  <p>또는</p> 

[0195]

실시예 번호	구조
219	
220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	

[0196]

실시예 번호	구조
227	

[0197]

[0198]

또한 본 명세서에서는 하기로 표시되는 화합물:



[0199]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 상정된다.

[0200]

용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 건전한 의학적 판단 범위 내에서, 과도한 독성, 자극 및 알레르기 반응이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 유익/유해비에 상응하는 약제학적 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 문헌 [J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19]에서 약리학적으로 허용 가능한 염을 기재하고 있다.

- [0201] 본 교시내용에는 본 명세서에 개시된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 포함된다. 염기성 기를 갖는 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 산(들)과 함께 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 무기산(예컨대, 염산, 브로민화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산) 및 유기산(예컨대, 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 에탄설폰산, 메탄설폰산 및 석신산)의 염을 포함한다. 카복실산과 같은 산성기를 갖는 본 교시내용의 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 염기(들)와 함께 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염기성 염은 암모늄염, 알칼리 금속염(예컨대, 나트륨염 및 칼륨염) 및 알칼리 토금속염(예컨대, 마그네슘염 및 칼슘염)을 포함한다.
- [0202] 하나 이상의 카이럴 중심을 갖는 화합물은 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 즉, 각각의 카이럴 중심은 *R* 또는 *S* 배열을 가질 수 있거나, 둘 다의 혼합일 수 있다. 입체이성질체는 공간 배열만이 상이한 화합물이다. 입체이성질체는 화합물의 모든 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 형태를 포함한다. 거울상이성질체는 서로 거울상인 입체이성질체이다. 부분입체이성질체는 동일하지 않고 서로 거울상이 아닌 2개 이상의 카이럴 중심을 갖는 입체이성질체이다.
- [0203] 하나 이상의 카이럴 중심을 갖는 화합물에서 카이럴 중심에서의 입체화학적 배열이 그의 화학명(예를 들어, 배열이 화학명에서 "*R*" 또는 "*S*"로 표시되는 경우) 또는 구조(예를 들어, 배열이 "쐐기(wedge)" 결합으로 표시되는 경우)로 묘사되는 경우, 반대 배열에 비해 표시된 배열의 풍부도(enrichment)는 (다음의 두 단락에서 설명되는 바와 같이, "*rac*" 또는 "라세미체(racemate)"라는 명칭이 구조 또는 명칭을 수반할 경우를 제외하고) 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 초과이다. "반대 배열에 대해서 표시된 배열의 풍부도"는 몰 퍼센트이고, 카이럴 중심(들)에서 표시된 입체화학 배열을 갖는 화합물의 수를 혼합물 중 동일 또는 반대 입체화학 배열을 갖는 모든 화합물의 총수로 나눔으로써 결정된다.
- [0204] 화합물 내 카이럴 중심에서의 입체화학 배열이 화학명(예를 들어, 배열이 "*R*" 또는 "*S*"라는 명칭으로 표시되는 경우) 또는 구조(예를 들어, 배열이 "쐐기" 결합으로 표시됨)로 묘사되고, "*rac*" 또는 "라세미체"라는 명칭이 구조를 수반하거나 화학명으로 지정되는 경우, 라세미 혼합물이 의도된다.
- [0205] 두 입체이성질체가 이들의 화학명 또는 구조로 묘사되고, 화학명 또는 구조가 "또는"으로 연결되는 경우, 두 입체이성질체 중 하나 또는 다른 하나가 의도되지만, 둘 다가 의도되는 것은 아니다.
- [0206] 카이럴 중심을 갖는 개시된 화합물이 그 카이럴 중심에서 배열을 나타내는 일 없이 구조로 묘사되는 경우, 구조는 그 카이럴 중심에서 *S* 배열을 갖는 화합물, 그 카이럴 중심에서 *R* 배열을 갖는 화합물, 또는 그 카이럴 중심에서 *R* 및 *S* 배열의 혼합물을 갖는 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 카이럴 중심을 갖는 개시된 화합물이 "*S*" 또는 "*R*"로 그 카이럴 중심에서의 배열을 나타내지 않고 그의 화학명으로 묘사되는 경우, 그 명칭은 그 카이럴 중심에서 *S* 배열을 갖는 화합물, 그 카이럴 중심에서 *R* 배열을 갖는 화합물 또는 그 카이럴 중심에서 *R* 및 *S* 배열이 혼합된 화합물을 포함하도록 의도된다.
- [0207] 라세미 혼합물은 50%의 하나의 거울상이성질체와 50%의 상응하는 거울상이성질체의 혼합물을 의미한다. 본 교시내용은 본 명세서에 개시된 화합물의 모든 거울상이성질체적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 풍부한, 부분입체이성질체적으로 순수한, 부분입체이성질체적으로 풍부한, 및 라세미 혼합물, 및 부분입체이성질체 혼합물을 포함한다.
- [0208] 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물은, 잘 알려진 방법, 예컨대, 카이럴-상 기체 크로마토그래피, 카이럴-상 고성능 액체 크로마토그래피, 화합물을 카이럴염 복합체로서 결정화시키는 것, 또는 카이럴 용매 중에 화합물을 결정화시키는 것에 의해 이들의 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분할될 수 있다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 또한 잘 알려진 비대칭 합성 방법에 의해 부분입체이성질체적으로 또는 거울상이성질체적으로 순수한 중간체, 시약 및 촉매로부터 얻어질 수 있다.
- [0209] 실험 부분에서의 "피크 1"은 동일한 선행 반응으로부터 제2 의도된 반응 생성물 화합물보다 먼저 용출되는 크로마토그래피 분리/정제로부터 얻어진 의도된 반응 생성물 화합물을 지칭한다. 제2 의도된 생성물 화합물은 "피크 2"로 지칭된다.
- [0210] 개시된 화합물이 단일 거울상이성질체를 나타내는 명칭 또는 구조로 지정되는 경우, 달리 나타내지 않는 한, 그 화합물은 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 광학적으로 순수하다("거울상이성질체적으로 순수한"으로도 지칭됨). 광학 순도는 명명된 또는 지정된 거울상이성질체의 혼합물의 중량을 두 거울상이성질체의 혼합물 중의 총 중량으로 나눈 것이다.

- [0211] 개시된 화합물의 입체화학이 구조로 명명되거나 묘사되고, 명명된 또는 묘사된 구조가 (예를 들어, 부분입체이성질체쌍에서와 같이) 하나 초과인 입체이성질체를 포함하는 경우, 달리 나타내지 않는 한, 포함된 입체이성질체 중 하나 또는 포함된 입체이성질체의 임의의 혼합물이 포함되는 것이 이해되어야 한다. 명명된 또는 묘사된 입체이성질체의 입체이성질체 순도가 적어도 60 중량%, 70 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 99 중량% 또는 99.9 중량%인 것으로 더욱 이해되어야 한다. 이 경우에 입체이성질체 순도는 명칭 또는 구조에 의해 포함된 입체이성질체의 혼합물 중의 총 중량을 모든 입체이성질체의 혼합물 중의 총 중량으로 나눔으로써 결정된다.
- [0212] 본 개시내용의 화합물에서, "D" 또는 "중수소"로서 특이적으로 지정되는 임의의 위치는 50, 80, 90, 95, 98 또는 99%로 중수소 풍부도를 갖는 것으로 이해된다. "중수소 풍부도"는 몰 퍼센트이고, 표시된 위치에서 중수소를 갖는 화합물의 수를 모든 화합물의 총수로 표시된 위치에서의 중수소로 나눔으로써 결정된다. 하나의 위치가 "H" 또는 "수소"로 지정되는 경우, 그 위치는 자연 존재비로 수소를 갖는다. 수소 또는 중수소가 존재하는지의 여부에 대해 하나의 위치가 침묵될 때, 그 위치는 자연 존재비로 수소를 갖는다. 하나의 구체적인 대안적 실시 형태는 "D" 또는 "중수소"로 구체적으로 지정되지 않은 하나 이상의 위치에서 적어도 5, 10, 25, 50, 80, 90, 95, 98 또는 99%의 중수소 풍부도를 갖는 본 개시내용의 화합물에 관한 것이다.
- [0213] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 많은 모이어티(예를 들어, 알킬, 알콕시, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴)는 "치환된" 또는 "선택적으로 치환된"인 것으로 지칭된다. 모이어티가 이들 관점 중 하나에 의해 변형되는 경우, 달리 언급되지 않는 한, 이는 치환을 위하여 이용 가능한 당업자에게 공지된 모이어티의 임의의 부분이 치환될 수 있고, 이는 하나 이상의 치환체를 포함하는 것을 의미한다. 하나 초과인 치환체가 존재한다면, 각 치환체는 독립적으로 선택될 수 있다. 이러한 것은 치환이 당업계에 잘 알려져 있고/있거나 본 개시내용에 의해 교시되는 것을 의미한다. 선택적 치환체는 모이어티에 부착하기에 적합한 임의의 치환체일 수 있다.
- [0214] 본 개시내용의 화합물은 CDK2 저해제이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "선택적 CDK2 저해제"은 다른 CDK 및 키놈(kinome)에 비해서 CDK2를 선택적으로 저해하는 화합물을 의미한다. 상기 다른 방식으로, 선택적 CDK2 저해제는 다른 CDK 및 키놈에 대해서 전무하거나 낮은 활성을 갖는다. CDK2에 대한 선택적 CDK2 저해제의 저해 활성은 다른 CDK 및 많은 다른 키나제에 대해서 저해 활성을 비교할 때 IC₅₀값(즉, IC₅₀값은 서브나노몰 임)의 관점에서 더욱 강력하다. 효능은 공지된 생화학적 검정을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0215] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 CDK1에 비해 CDK2에 대해서 선택적이다. 일부 이러한 실시형태에서, 화합물은 CDK1에 비해 CDK2에 대해서 적어도 10-배 선택성을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 화합물은 CDK1에 비해 CDK2에 대해서 적어도 20-배 선택성을 나타낸다. 특정 실시형태에서, 화합물은 CDK1에 비해 CDK2에 대해서 적어도 30-배 선택성을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 CDK1에 비해 CDK2에 대해서 적어도 40-배 선택성을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 화합물은 CDK1에 비해 CDK2에 대해서 적어도 50-배 선택성을 나타낸다. 예를 들어, 화합물은 CDK1에 비해 CDK2에 대해서 적어도 100-배 선택성을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 CDK4 및/또는 CDK6에 비해 CDK2에 대해서 선택적이다. 일부 이러한 실시형태에서, 화합물은 CDK4 및/또는 CDK6에 비해 CDK2에 대해서 적어도 10-배 선택성을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 화합물은 CDK4 및/또는 CDK6에 비해 CDK2에 대해서 적어도 20-배 선택성을 나타낸다. 특정 실시형태에서, 화합물은 CDK4 및/또는 CDK6에 비해 CDK2에 대해서 적어도 30-배 선택성을 나타낸다.
- [0216] 본 개시내용의 일부 화합물은 양호한 대사 안정성의 이점을 갖는다. 양호한 대사 안정성의 하나의 지표는 높은 마이크로솜 안정성이다. 간 대사는 소분자 약물에 대한 우세한 제거 경로이다. 간 대사에 의한 화합물의 청소율은 인간 간 마이크로솜(HLM) 또는 인간 간세포를 사용하여 시험관내에서 평가될 수 있다. 화합물은 HLM에 더하여 적절한 보조인자 또는 인간 간세포와 함께 인큐베이션되고, 화합물 고갈은 시험관내 내인성 청소율(C_{int})을 결정하기 위하여 측정된다. C_{int}는 총 신체 청소율(CL)에 대해서 크기 조절되고, 간 추출비(ER)는 CL을 표준 인간 간 혈류로 나눔으로써 결정된다. 낮은 간 추출비를 갖는 화합물은 양호한 대사 안정성을 갖는 것으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 0.3 미만, 0.4 미만, 0.5 미만, 0.6 미만의 계산된 ER을 갖는다.
- [0217] *약제학적 조성물*
- [0218] 본 개시내용의 약제학적 조성물(본 명세서에서 "개시된 약제학적 조성물"로도 지칭됨)은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체(들) 또는 희석제(들) 및 본 개시내용의 화합물(예를 들어, 화학식 (I) 또는 화학식 (Ia)의 화합물), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0219] "약제학적으로 허용 가능한 담체" 및 "약제학적으로 허용 가능한 희석제"는, 대상체에 대한 활성제의 제형화 및

/또는 투여 및/또는 대상체에 의해 흡수를 돕고 대상체에게 중대한 유해한 독성학적 효과를 유발하지 않고 본 개시내용의 약제학적 조성물에 포함될 수 있는 물질을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 희석제의 비제한적인 예는 물, NaCl, 보통 식염수 용액, 락탄 링거액, 보통 수크로스, 보통 글루코스, 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 코팅제, 감미료, 향미료, 염 용액(예컨대, 링거 용액), 알코올, 오일, 젤라틴, 예컨대, 락토스, 아밀로스 또는 전분과 같은 탄수화물, 하이드록시메틸셀룰로스, 지방산 에스터, 폴리비닐 피롤리돈 및 착색제 등을 포함한다. 이러한 제제는 멸균될 수 있고, 원하는 경우, 보조제, 예컨대, 윤활제, 보존제, 안정제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충제, 착색제 및/또는 본 명세서에서 제공되는 화합물의 활성과 유해하게 반응하거나 간섭하지 않는 방향족 물질과 혼합될 수 있다. 당업자라면 다른 약제학적 부형제가 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 사용하기에 적합하다는 것을 인식할 것이다.

[0220] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 선택적으로 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 이의 희석제, 예컨대, 락토스, 전분, 셀룰로스 및 텍스트로스를 포함한다. 향미제, 감미료 및 방부제, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 파라벤과 같은 기타 부형제가 또한 포함될 수 있다. 적합한 부형제의 보다 완전한 목록은 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th Ed., Pharmaceutical Press (2005))]에서 찾을 수 있다. 당업자라면 다양한 유형의 투여 경로에 적합한 제형을 제조하는 방법을 알 것이다. 적합한 제형의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차 및 성분은, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 - 20th edition) 및 The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19) published in 1999]에 기재되어 있다. 담체, 희석제 및/또는 부형제는 약제학적 조성물의 다른 성분과 상용성이고 이의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용 가능"하다.

[0221] 치료 방법

[0222] 본 명세서에 개시된 화합물은 CDK2를 저해하고, 따라서 CDK2가 조절 장애 상태인 질환, 예컨대, 암을 치료하는데 유용하다. 본 개시내용은 CDK2의 저해를 필요로 하는 대상체에서 이의 저해 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0223] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자의 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (Ia) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 사이클린 E1(CCNE1) 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 과발현과 연관된다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0224] "CDK2의 저해를 필요로 하는" 대상체는, CDK2를 저해함으로써, 예를 들어, 질환 진행의 둔화, 질환과 연관된 하나 이상의 증상의 완화 또는 질환의 관점에서 대상체의 수명의 증가에 의해 유익한 치료 효과가 달성될 수 있는 질환을 가진 것이다.

[0225] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CDK2와 연관되거나 이에 의해 조절되는 질환/병태/또는 암을 치료하는 방법을 제공하되, 여기서 CDK2의 저해는 이를 필요로 하는 대상체에서 암의 치료를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 치료적 유익을 갖는다. 방법은 대상체에게 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0226] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 암은 CCNE1 또는 CCNE2의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다.

[0227] 따라서, 방법의 일부 실시형태에서, 대상체 또는 환자는, CCNE1의 대조 발현 수준보다 더 높은, 대상체 또는 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플에서의 사이클린 E1(CCNE1) 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 발현 수준을 갖는 것으로 이미 결정된 바 있다.

[0228] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 종양(예를 들어, 암) 세포의 시험관내 성장을 저해하는 방법을 제공한다. 방법은 종양(예를 들어, 암) 세포를 시험관내에서 화학식 (I) 또는 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체 또는 환자에서 CCNE1 증폭 및/또는 과발현을 지닌 종양(예를 들어, 암) 세포의 성장을 저해하는 방법을 제공한다. 해당 방법은 이를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약

제약적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0229] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 아래에 설명되는 바와 같은 다른 제제 또는 표준 암 치료제와 함께, 투여하는 단계를 포함한다.
- [0230] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 "암"은 비정상 세포 성장에 의해 초래되는 임의의 악성 및/또는 침습적 성장 또는 종양을 지칭한다. 암은 혈액, 골수 또는 림프계의 암을 비롯하여 이들을 형성하는 세포 유형에 대해서 명명되는 고형 종양을 포함한다. 고형 종양의 예는 육종 및 암종을 포함한다. 혈액 암은 백혈병, 림프종 및 골수종을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 암은 또한 신체의 특정 부위에서 기원되는 원발성 암, 시작되는 장소로부터 신체의 다른 부위로 확산된 전이암, 차도 후 원래의 원발성 암으로부터의 재발, 및 후자의 것과는 상이한 유형의 이전의 암의 이력을 가진 사람에서의 새로운 원발성 암인 제2 원발성 암을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 일부 이러한 실시형태에서, 암은 CCNE1 및/또는 CCNE2의 증폭 및/또는 과발현을 특징으로 한다.
- [0231] 개시된 방법에 따라서 치료될 암은 유방암, 난소암, 방광암, 자궁암(예를 들어, 자궁 암종), 전립선암, 폐암(NSCLC, SCLC, 편평세포 암종(예를 들어, 폐 편평 세포 암종(LUSC)), 또는 선암종(예를 들어, 폐 선암종(LUAD) 포함), 식도암, 두경부암, 결장직장암(예를 들어, 결장암, 결장직장 선암종(COADREAD)), 신장암(RCC 포함), 간암(HCC 포함), 췌장암, 위(stomach)(즉, 위(gastric))암, 요로상피암, 뇌암, 중피종(MESO), 피부암(예를 들어, 흑색종), 육종 또는 갑상선암(열거된 모든 암의 전이(특히 뇌 전이) 포함)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암은 본 명세서에 기재된 CCNE1 및/또는 CCNE2의 과발현 및/또는 증폭을 특징으로 한다. 본 명세서에서 제공되는 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 CCNE1 및/또는 CCNE2의 증폭 및/또는 과발현을 특징으로 하는 암을 가진 것으로 식별된다.
- [0232] 본 명세서에서 제공되는 방법의 추가의 실시형태에서, 암은 유방암, 난소암, 방광암, 자궁암, 전립선암, 폐암, 식도암, 간암, 췌장암 또는 위암이다. 일부 이러한 실시형태에서, 암은 CCNE1 및/또는 CCNE2의 증폭 및/또는 과발현을 특징으로 한다.
- [0233] 본 명세서에서 제공되는 방법의 추가의 실시형태에서, 암은 난소암, 자궁내막암, 위암, 식도암, 삼중 음성 유방암 및 폐 선육종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 암은 CCNE1 과발현 및/또는 증폭을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 암은 백금 치료에 불구하고 진행되었다.
- [0234] 일부 실시형태에서, 암은 백금-저항성 및/또는 백금-불응성이다. 일부 실시형태에서, 암은 백금 치료에 불구하고 진행되었다.
- [0235] 일부 실시형태에서, CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 선암종, 암종, 또는 낭선암종이다.
- [0236] 다른 실시형태에서, 암은, 예를 들어, ER-양성/HR-양성, HER2-음성 유방암; ER-양성/HR-양성, HER2-양성 유방암; 삼중 음성 유방암(TNBC); 또는 염증성 유방암을 비롯한 유방암이다. 일부 실시형태에서, 유방암은 화학요법 또는 방사선요법 내성 유방암, 내분비 내성 유방암, 트라스투주맙 내성 유방암, 또는 CDK4/CDK6 저해에 대한 원발성 또는 획득 내성을 입증하는 유방암이다. 일부 실시형태에서, 유방암은 진행성 또는 전이성 유방암이다. 전술한 것의 각각의 일부 실시형태에서, 유방암 CCNE1 및/또는 CCNE2의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다.
- [0237] 일부 실시형태에서, 암은 HR-양성 유방암이다. 일부 실시형태에서, 유방암은 ER-양성 유방암이다. 일부 실시형태에서, 유방암은 HR-양성, HER2-음성 유방암이다. 일부 실시형태에서, 유방암은 ER-양성, HER2-음성 유방암이다. 일부 실시형태에서, 유방암은 CDK4/6 저해제에 의한 치료에 반응성이다. 일부 실시형태에서, 유방암은 CDK4/6 저해제에 의한 치료에 저항성이다. 일부 실시형태에서, 유방암은 CDK4/6 저해제에 의한 치료에도 불구하고 진행되었다. 일부 실시형태에서, CDK4/6 저해제는 팔보시클립이다. 일부 실시형태에서, 유방암은 팔보시클립 및/또는 폴베스트란트에 의한 1차 치료 및 아베마시클립 및/또는 폴베스트란트에 의한 2차 치료에도 불구하고 진행되었다. 일부 실시형태에서, 방법은 유효량의 CDK4/6 저해제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, CDK4/6 저해제는 팔보시클립 및 리보시클립, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, CDK4/6 저해제는 리보시클립이다. 일부 실시형태에서, 유방암은 CCNE 증폭 및/또는 과발현을 갖는다.
- [0238] 일부 실시형태에서, 유방암은 삼중 음성 유방암이다.
- [0239] 일부 실시형태에서, 암은 난소암이다. 일부 이러한 실시형태에서, 암은 CCNE1 및/또는 CCNE2의 증폭 및/또는 과발현을 특징으로 하는 난소암이다. 일부 이러한 실시형태에서, 암은 (a) 난소암이거나; (b) 사이클린 E1(CCNE1)

또는 사이클린 E2(CCN2)의 증폭 및/또는 과발현을 특징으로 하거나; 또는 (c) (a) 및 (b) 둘 다이다. 일부 실시형태에서, 암은 난소암이다.

- [0240] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 1차 치료제로서 투여된다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 2차(또는 후기) 치료제로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 내분비 치료제 및/또는 CDK4/CDK6 저해제로 치료한 후에 2차(또는 후기) 치료제로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 내분비 치료제, 예를 들어, 아로마타제 저해제, SERM 또는 SERD로 치료한 후에 2차(또는 후기) 치료제로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 CDK4/CDK6 저해제로 치료한 후에 2차(또는 후기) 치료제로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은, 예를 들어, 탁산 또는 백금 제제를 비롯한 하나 이상의 화학치료 요법으로 치료한 후에 2차(또는 후기) 치료제로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 HER2 표적화 제제, 예를 들어, 트라스투주맙으로 치료한 후에 2차(또는 후기) 치료제로서 투여된다.
- [0241] 일부 실시형태에서, CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 N-myc 증폭된 신경모세포종 세포(문헌[Molenaar, et al., Proc Natl Acad Sci USA 106(31): 12968-12973] 참조) K-Ras 돌연변이체 폐암(문헌[Hu, S., et al., Mol Cancer Ther, 2015. 14(11): 2576-85] 참조) 및 FBW7 돌연변이 및 CCNE1 과발현을 가진 암(문헌[Takada, et al., Cancer Res, 2017.77(18): 4881-4893] 참조)이다.
- [0242] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 겸상 적혈구병(sickle cell disease) 및 겸상 적혈구 빈혈증을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0243] 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료 가능한 암의 예는, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부 암, 피부 또는 안구내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부암, 위암, 고환암, 자궁암, 나팔관 암종, 자궁내막의 암종, 자궁내막암, 자궁경부 암종, 질 암종, 음문 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직의 육종, 요도 암, 음경 암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 비롯한 만성 또는 급성 백혈병, 소아의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광, 신장 또는 요도의 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척추 종양, 뇌간교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양 암(epidermoid cancer), 편평세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유도된 것들을 비롯한 환경 유도 암(environmentally induced cancer), 및 상기 암들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 개시내용의 화합물은 또한 전이암의 치료에 유용하다.
- [0244] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물로 치료 가능한 암은 흑색종(예를 들어, 전이성 악성 흑색종, BRAF 및 HSP90 저해-내성 흑색종), 피부 피부 흑색종(SKCM), 신장암(renal cancer)(예를 들어, 투명 세포 암종), 전립선 암(예를 들어, 호르몬 불응성 전립선 선암종), 유방암, 결장암, 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암 및 소세포 폐암), 편평세포 두경부암(예를 들어, 두경부 편평세포 암종(NHSC), 요로상피암(예를 들어, 방광) 및 높은 미세 부수체의 안정성(MSIhigh)을 가진 암을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 부가적으로, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물을 사용하여 성장이 저해될 수 있는 불응성 또는 재발성 악성종양을 포함한다.
- [0245] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료 가능한 암은, 고형 종양(예를 들어, 전립선암, 결장암, 식도암, 자궁내막암, 난소암, 자궁암, 신장암, 간암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐암, 두경부암, 갑상선암, 교모세포종, 육종, 방광암 등), 혈액암(예를 들어, 림프종, 백혈병, 예컨대, 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), DLBCL, 맨틀세포 림프종, 비호지킨 림프종(재발성 또는 불응성 NHL 및 재발성 소포성을 포함하는 소포성 림프종 포함), 호지킨 림프종 또는 다발성 골수종) 및 상기 암들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0246] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료 가능한 암은, 담관암종, 담도암, 삼중 음성 유방암, 횡문근육종, 소세포 폐암, 평활근육종, 간세포 암종(예를 들어, 간 간세포 암종(LIHC)), 유잉 육종, 뇌암, 뇌종양, 성상세포종, 신경모세포종, 신경섬유종, 기저세포 암종, 연골육종, 상피모양 육종, 눈암(eye cancer), 나팔관암, 위장관암, 위장관 기질종양, 모발세포 백혈병, 장암, 섬세포암, 구강암(oral cancer), 구강암(mouth cancer), 인후암, 후두암, 구순암, 중피종, 경부암, 비강암, 안구암(ocular cancer), 안구 흑색종, 골반암, 직장암, 신장세포암종, 침샘암, 부비동암(sinus cancer), 척수암, 설암, 관상 암종, 요도암 및 요관암을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0247] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물로 치료 가능한 암은 암에서의 유의미한 표적의 게놈 식별(Genomic Identification of Significant Targets in Cancer)(GISTIC) 및 크롬친화세포종 및 부신경절종

(pheochromocytoma and paraganglioma)(PCPG)을 포함한다.

- [0248] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물로 치료 가능한 암은 진행성/재발성 종양; CCNE1 증폭된 백금-저항성 또는 백금-불응성 난소암; 2가지 이상의 요법 후에 진행된 자궁내막암(이전 백금 요법 포함); 및 2가지 이상의 요법 후에 진행된 위암(이전 백금 요법 포함); 및 CDK4/6i에도 불구하고 진행된 ER+ HER2- BC를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물로 치료 가능한 암은 백금-저항성 또는 백금-불응성 CCNE1 증폭된 난소암; 2가지 이상의 요법에 실패한 CCNE1 증폭된 자궁내막암; 다른 군에 속하지 않는 CCNE1 증폭된 진행성/재발성 종양; CDK4/6i에도 불구하고 진행된 ER+ HER2- BC; 백금-저항성 또는 백금-불응성 CCNE1 증폭된 난소암; 및 CDK4/6i에도 불구하고 진행된 ER+ HER2- BC를 포함한다.
- [0249] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료 가능한 질환 및 적응증은 혈액암, 육종, 폐암, 위장관암, 비뇨생식관암, 간암, 골암, 신경계암, 부인과 암 및 피부암을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0250] 예시적인 혈액암은 림프종 및 백혈병, 예컨대, 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 전골수성 백혈병(APL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 맨틀세포 림프종, 비호지킨 림프종(재발성 또는 불응성 NHL 및 재발성 소포성 포함), 호지킨 림프종, 골수증식 질환(예를 들어, 원발성 골수섬유화증(PMF), 진성 다혈구증(PV), 및 본태성 혈소판증가증(ET)), 골수이형성 증후군(MDS), T-세포 급성 림프모구성 림프종(T-ALL) 및 다발성 골수종(MM)을 포함한다.
- [0251] 예시적인 육종은 연골육종, 유잉 육종, 골육종, 횡문근육종, 혈관육종, 섬유육종, 지방육종, 점액종, 횡문근종, 횡문근육종, 섬유종, 지방종, 과오종 및 기형종을 포함한다.
- [0252] 예시적인 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 기관지원성 암종, 편평세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종, 폐포(세기관지) 암종, 기관지 선종, 연골종성 과오종 및 중피종을 포함한다. 예시적인 위장관암은 식도(편평세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(도관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마), 소장(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장(선암종, 관상 선종, 육모상 선종, 과오종, 평활근종)의 암 및 결장직장암을 포함한다.
- [0253] 예시적인 비뇨생식관암은 신장(선암종, 빌름스 종양[신아세포종]), 방광 및 요도(편평세포 암종, 이행세포 암종, 선암종), 전립선(선암종(PRAD)), 육종) 및 고환(정상피종, 기형종, 배아성 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종모양 종양, 지방종)의 암을 포함한다.
- [0254] 예시적인 간암은 간암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종 및 혈관종을 포함한다.
- [0255] 예시적인 골암은, 예를 들어, 골원성 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종(망상세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대세포 종양 척삭종, 골연골종 (골연골성 외골종), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액양성섬유종, 유골골종 및 거대세포 종양을 포함한다.
- [0256] 예시적인 신경계암은 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 뇌막(뇌수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌(성상세포종, 수질모세포종, 신경교종, 뇌 저등급 신경교종(brain lower grade glioma)(LGG), 상의세포종, 배아세포종(송과체종), 교모세포종, 다형성 교모세포종(GBM), 핍지교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양) 및 척수(신경섬유종, 뇌수막종, 신경교종, 육종)의 암뿐만 아니라, 신경모세포종 및 레미트-두크로스병(Lhermitte-Duclos disease)을 포함한다.
- [0257] 예시적인 부인과 암은 자궁암(자궁내막 암종), 자궁경부암(자궁경부 암종, 자궁경부 편평세포 암종(CESC), 종양 전 자궁경부 이형성증), 난소암(난소 암종(장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 비분류 암종), 과립막-황체화 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 난소고환종(dysgerminoma), 악성 기형종), 음문암(편평세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질암(투명 세포 암종, 편평세포 암종, 포도상 육종(배아성 횡문근육종) 및 나팔관암(암종)을 포함한다.
- [0258] 예시적인 피부암은 흑색종, 기저세포 암종, 메르켈 세포 암종, 편평세포 암종, 카포시 육종, 이형성 모반(moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 피부섬유종 및 켈로이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료 가능한 질환 및 적응증은, 겸상 적혈구병(예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈증), 삼중-음성 유방암(TNBC), 골수이형성 증후군, 고환암, 담도암, 식도암 및 요로상피암종을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

- [0259] 조합
- [0260] 본 개시내용의 화합물은 단일 제제로서 투여될 수 있거나, 다른 항암 치료제, 특히 특정 암에 적합한 표준 치료제와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0261] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "추가 항암치료제"는, 본 개시내용의 화합물 이외에, 암의 치료에 사용되거나 사용될 수 있는, 임의의 하나 이상의 치료제를 의미한다. 일부 실시형태에서, 이러한 추가 항암치료제는 다음 부류로부터 유래된 화합물을 포함한다: 유사분열 저해제, 알킬화제, 항대사산물, 항종양 항생제, 항-혈관신생제, 국소이성질화효소 I 및 II 저해제, 식물 알칼로이드, 호르몬제 및 길항제, 성자 인자 저해제, 방사선, 신호 전달 저해제, 예컨대, 단백질 티로신 키나제 및/또는 세린/트레오닌 키나제의 저해제, 세포 주기 저해제, 생물학적 반응 조절제, 효소 저해제, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 유도체, 세포독성제, 면역항암제(immuno-oncology agent) 등.
- [0262] 일부 실시형태에서, 추가 항암제는 내분비제, 예컨대, 아로마타제 저해제, SERD 또는 SERM이다.
- [0263] 일부 실시형태에서, 추가 항암제는, 알렐리십(PIQRAY), BEBT-908, BPI-21668, 부팔리십, 이나블리십, TQB-3525, RLY-2608, 미란세르팁, MEN-1611, LOXO-783, HS-10352, HH-CYH33, 게다톨리십 및 피메피노스타트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 PIK3CA 저해제이다.
- [0264] 일부 실시형태에서, 추가 항암제는, 트라스투주맙 데룩스테칸(Enhertu), 트라스투주맙 듀오카마진, 트라스투주맙 엠탄신(Kadcyla), 우피피타맙 릴소도틴(Upifitamab rilsodotin), 미르베크시맙 소라브탄신(mirvetuximab soravtansine), 티소투맙 베도틴(Tisotumab vedotin)(Tivdak), 프랄루자타맙 라브탄신(Praluzatamab ravtansine), 사시투주맙 고비테칸(Sacituzumab govitecan) 또는 사시투주맙 고비테칸-hziy(Sacituzumab Govitecan-hziy)(Trodelvy), 다토포타맙 데룩세칸(Datopotamab deruxtecan), 라디라투주맙 베도틴(Ladiratuzumab vedotin), 파트리투맙 데룩스테칸(Patritumab deruxtecan), STRO-002, MORab-202, DS-6000, 아네투맙(Anetumab), 아브탄신, XMT-2056, 디시타맙 베도틴(Disitamab Vedotin)(RC48-ADC, Aidexi)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 항체-약물 접합체이다.
- [0265] 일부 실시형태에서, 추가 항암제는, 온반세르팁, BI2536, BI6727, GSK461364A, TAK960, 리고세르팁을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, PLK1 저해제이다.
- [0266] 일부 실시형태에서, 추가 항암제는 에스트로겐 PROTAC(ARV-471, H3B-5942)이다.
- [0267] 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 표준 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 내분비 요법, 예를 들어, 레트로졸, 폴베스트란트, 타목시펜, 엑세메스탄, 또는 아나스트로졸과 같은 제제와 조합하여 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 화학요법제, 예를 들어, 도세탁셀, 파클리탁셀, 시스플라틴, 카보플라틴, 카페시타빈, 겐시타빈 또는 비노렐빈, 또는 리포솜 독소루비신과 조합하여 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 항-HER2제, 예를 들어, 트라스투주맙 또는 퍼투주맙과 조합하여 투여될 수 있다.
- [0268] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물(예를 들어, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (II), 화학식 (IIa), 화학식 (III), 화학식 (IIIa), 화학식 (IVa), 화학식 (IVb), 화학식 (IVa-1), 화학식 (IVb-1), 화학식 (Va), 화학식 (Vb), 화학식 (Vc), 화학식 (Vd), 화학식 (Va-1), 화학식 (Vb-1), 화학식 (Vc-1), 또는 화학식 (Vd-1)의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 유효량의 카보플라틴, 리보시클립, 폴베스트란트, 또는 이들의 조합과 조합하여 투여될 수 있다.
- [0269] 일부 실시형태에서, 추가 항암제는 항-혈관신생제, 예를 들어, VEGF 저해제, VEGFR 저해제, TIE-2 저해제, PDGFR 저해제, 안지오펜에틴 저해제, PKC β 저해제, COX-2(사이클로옥시게나제 II) 저해제, 인테그린(알파-v/베타-3), MMP-2(기질-금속단백분해효소 2) 저해제 및 MMP-9(기질-금속단백분해효소 9) 저해제이다. 바람직한 항-혈관신생제는 수니티닙(Sutent™), 베마시주맙(Avastin™), 악시티닙(AG 13736), SU 14813(Pfizer) 및 AG 13958(Pfizer)을 포함한다. 추가 항-혈관신생제는 바탈라닙(CGP 79787), 소라페닙(Nexavar™), 폐갑타닙 옥타나트륨(Macugen™), 반데타닙(Zactima™), PR-0337210(Pfizer), SU 14843(Pfizer), AZD 2171(AstraZeneca), 라니비주맙(Lucentis™), Neovastat™(AE 941), 테트라티오몰리브데이트(Coprexa™), AMG 706(Amgen), VEGF Trap(AVE 0005), CEP 7055(Sanofi-Aventis), XL 880(Exelixis), 탈라티닙(BAY 57-9352) 및 CP-868,596(Pfizer)를 포함한다. 기타 항-혈관신생제는 엔자스타우린(LY 317615), 미도스타우린(CGP 41251), 페리포신(KRX 0401), 테프레논(Selbex™) 및 UCN 01(Kyowa Hakko)을 포함한다. 항-혈관신생제의 다른 예는 셀레룩

십(Celebrex™), 파레콕십(Dynastat™), 데라콕십(SC 59046), 루미라콕십(Preige™), 발테콕십(Bextra™), 로페콕십(Vioxx™), 이구라티모드(iguratimod)(Careram™), IP 751(Invedus), SC-58125(Pharmacia) 및 에토리콕십(Arcoxia™)을 포함한다. 더욱 추가의 항-혈관신생제는 엑시술린드(Aptosyn™), 살살레이트(Amigesic™), 디플루니살(Dolobid™), 이부프로펜(Motrin™), 케토프로펜(Orudis™), 나부메톤(Relafen™), 피록시캄(Feldene™), 나프록센(Aleve™, Naprosyn™), 디클로페낙(Voltaren™), 인도메타신(Indocin™), 실린닥(Clinoril™), 톨메틴(Tolectin™), 에토돌락(Lodine™), 케톨락(Toradol™) 및 옥사프로진(Daypro™)을 포함한다. 더욱 추가의 항-혈관신생제는 ABT 510(Abbott), 아파타스타트(TMI 005), AZD 8955(AstraZeneca), 인사이클리나이드(Metastat™) 및 PCK 3145(Procyon)를 포함한다.

[0270] 더욱 추가의 항-혈관신생제(VEGFR/PDGFR 저해제 포함)는, 포나티닙(Iclusig), BT1718, 안로티닙, 렌바티닙(Lenvima), 티보자닙(Fotivda), 도비티닙, 브로루시주맵(Beovu), 애플리버셉트(Eylea) 및 파리시맵을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0271] 더욱 추가의 항-혈관신생제는 아시트레틴(Neotigason™), 플리티렙신(aplidine™), 실렌타이드(EMD 121974), 콤브레타스타틴 A4(CA4P), 펜레티나이드(4 HPR), 할로푸지논(Tempostatin™), Panzem™(2-메톡시에스트라다이올), PF-03446962(Pfizer), 레비마스타트(BMS 275291), 카투막소맵(Removab™), 레날리도마이드(Revlimid™), 스쿠알라민(EVIZON™), 탈리도마이드(Thalomid™), Ukrain™(NSC 631570), Vitaxin™(MEDI 522) 및 졸레드론산(Zometa™)을 포함한다.

[0272] 다른 실시형태에서, 추가의 항암제는 소위 신호 전달 저해제(예를 들어, 조절 분자가 세포 내에서 전달되는 세포 성장, 분화 및 생존의 기본 과정을 지배하는 방식을 저해)이다. 신호 전달 저해제는 소분자, 항체 및 안티센스 분자를 포함한다. 신호 전달 저해제는 예를 들어 키나제 저해제(예를 들어, 티로신 키나제 저해제 또는 세린/트레오닌 키나제 저해제) 및 세포 주기 저해제를 포함한다. 더욱 구체적으로 신호 전달 저해제는, 예를 들어, 파네실 단백질 전이효소 저해제, EGF 저해제, ErbB-1(EGFR), ErbB-2, pan erb, IGF1R 저해제, MEK, c-Kit 저해제, FLT-3 저해제, K-Ras 저해제, PI3 키나제 저해제, JAK 저해제, STAT 저해제, Raf 키나제 저해제, Akt 저해제, mTOR 저해제, P70S6 키나제 저해제, WNT 경로 저해제 및 소위 다중-표적화된 키나제 저해제를 포함한다. 본 발명의 화합물 및 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물과 함께 사용될 수 있는 신호 전달 저해제의 추가의 예는 BMS 214662(Bristol-Myers Squibb), 로나파닙(Sarasar™), 펠리트렉솔(AG 2037), 마투주맵(EMD 7200), 니모투주맵(TheraCIM h-R3™), 파니투무맵(Vectibix™), 반데타닙(Zactima™), 파조파닙(SB 786034), ALT 110(Alteris Therapeutics), BIBW 2992(Boehringer Ingelheim) 및 Cervene™(TP 38)을 포함한다. 신호 전달 저해제의 다른 예는 게피티닙(Iressa™), 세톡시맵(Erbitux™), 에를로티닙(Tarceva™), 트라스투주맵(Herceptin™), 수니티닙(Sutent™), 이마티닙(Gleevec™), 크리조티닙(Pfizer), 로라티닙(lorlatinib)(Pfizer), 다코미티닙(Pfizer), 보수티닙(Pfizer), 게다톨리십(Pfizer), 카네르티닙(canertinib)(CI 1033), 퍼투주맵(Omnitarg™), 라파티닙(Tycerb™), 페리티닙(EKB 569), 밀테포신(Miltefosin™), BMS 599626(Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T(Neuvenge™), NeuVax™(E75 암 백신), Osidem™(IDM 1), 무브리티닙(TAK-165), CP-724,714(Pfizer), 파니투무맵(Vectibix™), ARRY 142886(Array Biopharm), 에베톨리무스(Certican™), 조타롤리무스(Endeavor™), 탬시롤리무스(Torisel™), AP 23573(ARIAD), 및 VX 680(Vertex), XL 647(Exelixis), 소라페닙(Nexavar™), LE-AON(Georgetown University) 및 GI-4000(Globelmmune)을 포함한다. 다른 신호 전달 저해제는 ABT 751(Abbott), 알보시딕(플라보피리돌), BMS 387032(Bristol Myers), EM 1421(Erimos), 인디술람(E 7070), 셀리시클립(CYC 200), BIO 112(Onc Bio), BMS 387032(Bristol-Myers Squibb), 팔보시클립(Pfizer) 및 AG 024322(Pfizer)를 포함한다.

[0273] 다른 실시형태에서, 추가의 항암제는 소위 고전적인 항신생물제이다. 고전적인 항신생물제는 호르몬 조절제, 예컨대, 호르몬, 항호르몬, 안드로젠 작용제, 안드로젠 길항제 및 항-에스트로젠 치료제, 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 저해제, DNA 메틸전이효소 저해제, 침묵화제(silencing agent) 또는 유전자 활성화제, 리보뉴클레아제, 프로테오소믹스(proteosomics), 국소이성질화효소 I 저해제, 캄프토테신 유도제, 국소이성질화효소 II 저해제, 알킬화제, 항대사산물, 폴리(ADP-리보스) 중합효소-1(PARP-1) 저해제(예를 들어, 탈라조파립, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 이니파립, 벨리파립), 마이크로튜블린 저해제, 항생제, 식물 유래 스피놀 저해제, 백금-배위 화합물, 유전자 치료제, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 혈관 표적화제(VTA), 및 스타틴을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 발명의 화합물, 선택적으로 하나 이상의 다른 제제와 조합 요법에서 사용되는 고전적인 항신생물제의 예는, 글루코코르티코이드, 예컨대, 텍사메타손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손, 및 프로그스테린, 예컨대, 메드록시프로그스테론, 메게스트롤 아세테이트(Megace), 미페프리스톤(RU-486), 선택적 에스트로젠 수용체 조절제(SERM; 예컨대, 타목시펜, 탈록시펜, 라소폭시펜, 아피목시펜, 아르

족시펜, 바제독시펜, 피스페미펜, 오르멜록시펜, 오스페미펜, 테스미펜, 토레미펜, 트리로스탄 및 CHF 4227(Cheisi), 선택적 에스트로겐-수용체 하향 조절제(SERD; 예컨대, 플베스트란트, LSZ102, GIT48, RAD1901, 엘라세스트란트, GDC-9545, 기레데스트란트, SAR439859, 암세네스트란트, AZD9833, 카미제스트란트, LY3484356, Zn-c5, D-0502), 액세메스탄(Aromasin), 아나스트로졸(Arimidex), 아타메스탄, 파드로졸, 레트로졸(Femara), 포르메스탄(formestane); 고나도트로핀-방출 호르몬(GnRH; 통상 황체형성 호르몬-방출 호르몬[LHRH]로도 지칭됨) 작용제, 예컨대, 부세렐린(Suprefact), 고세렐린(Zoladex), 류프로렐린(Lupron), 및 트립토텐린(Trelstar), 아바렐릭스(Plenaxis), 시프로테론, 플루타마이드(Eulexin), 메게스트롤, 닐루타마이드(Nilandron) 및 오사테론, 두타스테라이드, 에프리스테라이드, 피나스테라이드, 세레노아 레펜스(Serenoa repens), PHL 00801, 아바렐릭스, 고세렐린, 류프로렐린, 트립토텐린, 비칼루타마이드; 항안드로젠, 예컨대, 엔잘루타마이드, 아비라테론 아세테이트, 비칼루타마이드(Casodex); 및 이들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 고전적인 항신생물제의 다른 예는 수베로일아닐라이드 하이드록삼산(SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), 램시렐라이드(FR901228 또는 FK228), G2M-777, MS-275, 피발로일옥시메틸 부티레이트 및 PXD-101; 온코나제(Onconase)(란피르나제), PS-341(MLN-341), Velcade(보르테조미드), 9-아미노캄프토텐신, 벨로테칸, BN-80915(Roche), 캄프토텐신, 디플로모테칸, 에도테카린, 엑사테칸(Daiichi), 기마테칸, 10-하이드록시캄프토텐신, 이리노테칸 HCl(Camptosar), 루르토텐칸, Orathecine(루비테칸, Supergen), SN-38, 토포테칸, 캄프토텐신, 10-하이드록시캄프토텐신, 9-아미노캄프토텐신, 이리노테칸, SN-38, 에도테카린, 토포테칸, 아클라루비신, 아드리아마이신, 아모나파이드, 암루비신, 안나마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 엘사미트루신, 에피루비신, 에토포사이드, 이다루비신, 갈라루비신, 하이드록시카바마이드, 네모루비신, 노반트론(미톡산트론), 피라루비신, 픽산트론, 프로카바진, 레베카마이신, 소부족산, 타플루포사이드, 발루비신, Zinecard(벡스라족산), 질소 머스타드 N-옥사이드, 사이클로포스파마이드, AMD-473, 알트레타민, AP-5280, 아파지쿠온, 브로스타리신, 벤다무스틴, 부설판, 카보쿠온, 카무스틴, 클로람부실, 다카바진, 에스트라무스틴, 포테무스틴, 글루포스파마이드, 이포스파마이드, KW-2170, 로무스틴, 마포스파마이드, 메클로레타민, 멜팔란, 미토브로니톨, 미토라톨, 미토마이신 C, 미톡사트론, 니무스틴, 라니무스틴, 테모졸로마이드, 티오테파, 및 백금-배위 알킬화 화합물, 예컨대, 시스플라틴, Paraplatin(카보플라틴), 엡타플라틴, 로바플라틴, 네다플라틴, Eloxatin(옥살리플라틴, Sanofi), 스트렙토조신, 사트레플라틴 및 이들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0274] 또 다른 실시형태에서, 추가의 항암제는 소위 다이하이드로폴레이트 리덕타제 저해제(예컨대, 메토티렉세이트 및 NeuTrexin(트라이메트렉세이트 글루쿠로네이트)), 퓨린 길항제(예컨대, 6-머캅토피린 리보사이드, 머캅토피린, 6-티오구아닌, 클라드리빈, 클로파라빈(Clolar), 플루다라빈, 벨라라빈 및 랄티트렉시드(raltitrexed)), 피리미딘 길항제(예컨대, 5-플루오로우라실(5-FU), Alimta(프리메트렉시드 다이소듐, LY231514, MTA), 카페시타빈(Xeloda™), 시토신 아라비노사이드, Gemzar™(젬시타빈, Eli Lilly), 테가푸르(UFT Orzel 또는 Uforal, 및 테가푸르, 기메스타트 및 오토스타트의 TS-1 조합 포함), 독시플루리딘, 카모푸르(carmofur), 시타라빈(옥포스페이트, 포스페이트 스테아레이트, 지속 방출 및 리포솜 형태 포함), 에노시타빈, 5-아자시티딘(Vidaza), 데시타빈 및 에틴일시티딘) 및 기타 항대사산물, 예컨대, 에플로르니틴, 하이드록시우레아, 류코보린, 놀라트렉시드(Thymitaq), 트리아아핀, 트라메트렉세이트, N-(5-[N-(3,4-다이하이드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-6-일메틸)-N-메틸아미노]-2-테노일)-L-글루탐산, AG-014699(Pfizer Inc.), ABT-472(Abbott Laboratories), INO-1001(Inotek Pharmaceuticals), KU-0687(KuDOS Pharmaceuticals) 및 GPI 18180(Guilford Pharm Inc) 및 이들의 조합이다.

[0275] 고전적인 항신생물성 세포독성제의 다른 예는, Abraxane(Abraxis BioScience, Inc.), Batabulin(Amgen), EPO 906(Novartis), Vinflunine(Bristol-Myers Squibb Company), 악티노마이신 D, 블레오마이신, 미토마이신 C, 네오카지노스타틴(Zinostatin), 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈(Navelbine), 도세탁셀(Taxotere), Ortataxel, 파클리탁셀(DHA/파클리탁셀 접합체로서의 Taxoprexin 포함), 시스플라틴, 카보플라틴, 네다플라틴(Nedaplatin), 옥살리플라틴(Eloxatin), Satraplatin, Camptosar, 카페시타빈(Xeloda), 옥살리플라틴(Eloxatin), Taxotere 알리트레티노인, Canfosfamide(Telcyta™), DMXAA(Antisoma), 이반드론산, L-아스파라기나제, 페가스파가제(Oncaspar™), Efavoxirinal(Efavoxyn™ - 방사선 요법), 백사로텐(Targretin™), Tesmilifene(DPPE-세포독성제의 효능 증대), Theratope™(Biomira), 트레티노인(Vesanoid™), 트리자온(Trizaone™), 모텍사핀 하돌리늄(Xcytrin™) Cotara™(mAb), 및 NBI-3001(Protox Therapeutics), 폴리글루타메이트-파클리탁셀(Xyotax™) 및 이들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 고전적인 항신생물제의 추가의 예는, Advexin(ING 201), TNFerade(GeneVec, 방사선요법에 반응하여 TNF알파를 발현하는 화합물), RB94(Baylor College of Medicine), Genasense(Oblimersen, Genta), 콤프레타스타틴 A4P(CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, 아토르바스타틴(Lipitor, Pfizer Inc.), 프로바스타틴(Pravachol, Bristol-

Myers Squibb), 로바스타틴(Mevacor, Merck Inc.), 심바스타틴(Zocor, Merck Inc.), 플루바스타틴(Lescol, Novartis), 세리바스타틴(Baycol, Bayer), 로수바스타틴(Crestor, AstraZeneca), 로보스타틴, 니아신(Advicor, Kos Pharmaceuticals), Caduet, Lipitor, 토르세트라립(torcetrapib), 및 이들의 조합으로서 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0276] 다른 실시형태에서, 추가의 항암제는 후생적 조절인자, 예를 들어, 저해제 또는 EZH2, SMARCA4, PBRM1, ARID1A, ARID2, ARID1B, DNMT3A, TET2, MLL1/2/3, NSD1/2, SETD2, BRD4, DOT1L, HKMTsanti, PRMT1-9, LSD1, UTX, IDH1/2 또는 BCL6이다.

[0277] 추가의 실시형태에서, 추가의 항암제는 면역조절제, 예컨대, 제한 없이, CTLA-4의 저해제(예를 들어, 이필리무맵), PD-1 또는 PD-L1(예를 들어, 펨브롤리주맵, 니볼루맵, 아벨루맵, 아테졸리주맵, 두르발루맵, 세미플리맵 또는 도스탈리맵), LAG-3(예를 들어, 렐라틀리맵, TIM-3, TIGIT, 4-1BB, OX40, GITR, CD40, 또는 CAR-T-세포 요법제이다.

[0278] 일부 실시형태에서, 추가의 항암제는 EGFR 저해제, 예컨대, 아파티닙, 오시머티닙, 라파티닙, 예를로티닙, 다코미티닙, 포지오티닙, 네라티닙 또는 게피티닙 또는 EGFR 항체, 예컨대, 세특시맵, 파니투무맵 또는 네시투무맵이다.

[0279] 대안적으로, 본 개시내용의 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은, EGFR 저해제가 아닌 다른 항암제와 조합하여, 예를 들어, 돌연변이체 MEK 저해제를 비롯한 MEK(트라메티닙, 코뮤티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, 레파메티닙); 돌연변이체 c-Met 저해제를 비롯한 c-MET(사볼리티닙, 카보잔티닙, 포레티닙) 및 MET 항체(에미베투주맵); 유사분열 키나제 저해제(CDK4/6 저해제, 예컨대, 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 레로시클립(lerociclib), 트릴라시클립(trilaciclib), 달피시클립(dalpiciclib), BPI-16350); 항-혈관신생제, 예를 들어, 베바시주맵, 닌테다닙, 아팜토시스 유도제, 예컨대, Bcl-2 저해제, 예를 들어, 베네토클락스, 오바토클락스, 나비토클락스 및 Mcl-1 저해제, 예를 들어, AZD-5991, AMG-176, S-64315; 및 mTOR 저해제, 예를 들어, 라파마이신, 템시롤리무스, 에버롤리무스, 리도포롤리무스와 조합하여 투여될 수 있다.

[0280] 본 개시내용의 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 또한 팔보시클립(예를 들어, ibrance®), 리보시클립, 아베마시클립, 타목시펜, 레트로졸, 올라파립(예를 들어, lynparza®), 니라파립, 카보플라틴, 시스플라틴, 파클리탁셀, 겐시타빈, 메게스트롤 아세테이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 카페시타빈(예를 들어, xeloda®), 레고라페닙(예를 들어, stivarga®), 아파티닙(예를 들어, gilotrif®), 오시머티닙(예를 들어, tagrisso®), 게피티닙(예를 들어, iressa®), 예를로티닙(예를 들어, tarceva®), 라무시루맵(예를 들어, cyramza®), EGFR 저해제, 프랄세티닙, ABT-263(나비토클락스), MK-1775(아다보세르티닙), BAY-1895344, 베르조세르티닙, 세랄라세르티닙, SRA-737, LY2603618(라부세르티닙), 및 트라스투주맵(예를 들어, herceptin®), 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 유효량의 제2 제제와 조합하여 투여될 수 있다. EGFR 저해제는 아파티닙, 오시머티닙, 라파티닙, 예를로티닙, 다코미티닙, 포지오티닙, 네라티닙, 게피티닙 JBJ-04-125-02, 알플루티닙(AST 2818), 아우몰레르티닙(이전 명칭 알모네르티닙)(HS10296), BBT-176, BI-4020, BPI-361175, BPI-D0316, CH7233163, 길리테르티닙, 이코티닙, JND-3229, 라제르티닙, 나자르티닙(EGF 816), 아비티닙, PCC-0208027, 레지베르티닙(BPI-7711), TQB3804, 조리페르티닙(AZ-3759), 또는 DZD9008; EGFR 항체, 예컨대, 세특시맵, 파니투무맵, 네시투무맵, HLX07, JMT101; 또는 이중특이적 EGFR 및 MET 항체(예를 들어, 아마비타맵((JNJ-61186372, JNJ-372))로부터 선택될 수 있다.

[0281] *바이오마커 및 약력학 마커*

[0282] 본 개시내용은 추가로 CDK2 저해제(본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "CDK2 저해제"는 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 지칭함)를 투여하는 것이 효과적인 가능성이 있는 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 지니거나, 이를 지니는 것으로 의심되거나, 이를 발병할 위험이 있는 진단 대상체를 식별하기 위하여 예측 마커(예를 들어, 바이오마커 및 약력학 마커, 예를 들어, 유전자 복제수, 유전자 서열, 발현 수준, 또는 인산화 수준)를 제공한다.

[0283] *CCNE1*

[0284] 일 실시형태에서, 바이오마커는 CCNE1이다. 특히 생물학적 샘플에서 사이클린 E1(CCNE1) 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 발현 수준은, 환자 또는 대상체가 화학식 (I) 또는 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여로부터 이익을 얻을 수 있었음을 나타낼 것이다.

- [0285] CCNE1은 G1/S 전이에서 세포 주기의 대조를 위하여 중요한 세포 주기 인자이다(Ohtsubo et al., 1995, Mol. Cell. Biol.15:2612-2624). CCNE1은 CDK2의 조절 서브유닛으로서 작용하며, CDK2와 상호작용하여 세린/트레오닌 키나제 전효소 복합체를. 이 전효소 복합체의 CCNE1 서브유닛은 복합체의 기질 특이성을 제공한다(Honda et al., 2005, EMBO 24:452- 463). CCNE1은 사이클린 E1("CCNE1") 유전자(GenBank 수탁번호 NM_001238)에 의해 인코딩된다. 인간 CCNE1의 아미노산 서열은 GenBank 수탁번호 NP_001229/UniProtKB 수탁번호 P24864)에서 발견된다.
- [0286] 일 양상에서, 본 개시내용은 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 지니거나 이를 발생시킬 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 억제학적 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에 개시된 억제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 CCNE1 유전자의 증폭을 갖고/갖거나 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준을 갖는다. 일부 실시형태에서, CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 암이다.
- [0287] 또한 본 명세서에서는 CCNE1의 증폭된 발현 수준을 갖고, 고형 종양 암을 앓고 있거나 이를 발생시킬 위험을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 환자에게 치료적 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에 개시된 억제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0288] CCNE1 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 대조 발현 수준보다 높은 CCNE1의 발현 수준은, CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 지니거나 이를 발생시킬 위험이 있는 인간 대상체가 CDK2 저해제와 반응할 것임을 나타내고/예측한다. 일부 실시형태에서, CCNE1의 발현 수준은 CCNE1 mRNA의 수준일 수 있다. 다른 실시형태에서, CCNE1의 발현 수준은 CCNE1 단백질의 수준일 수 있다.
- [0289] *다른 바이오마커*
- [0290] 일부 실시형태에서, 상정된 바이오마커는 p16(사이클린-의존적 키나제 저해제 2A, 사이클린-의존적 키나제 4 저해제 A, 다중 종양 억제인자 1 및 p16-INK4a로도 공지됨)일 수 있고, 이는 CDK4 및 CDK6과 상호작용함으로써 정상 세포의 증식의 음성 조절인자로서 작용한다. 다른 실시형태에서, 상정된 바이오마커는 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서의 Rb의 인산화일 수 있다. Rb는 세포 주기의 조절인자이고 종양 억제인자로서 작용한다. Rb는 Ser780 및 Ser795에서 사이클린 D-CDK4/6에 의한 그리고 Ser807 및 Ser811에서 사이클린 E/CDK2에 의한 인산화 시에 활성화된다.
- [0291] 상정된 바이오마커는 또한 RB1, RBL1, RBL2, CDKN2A, CDKN1A, CDKN1B, FBXW7, CCNE1, CCNE2, CCNA1, CCNA2, CCND1, CCND2, CCND3, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDKN2A, CDKN1A, CDKN1B E2F1, E2F2, E2F3, MYC, MYCL, MYCN, EZH2, ER, HER2, HER3, HPV+ 및 EGFR로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0292] *생물학적 샘플*
- [0293] 본 명세서에 기재된 방법을 위한 적합한 생물학적 샘플은 치료를 필요로 하는 인간 대상체로부터 얻거나 유래된 혈액 또는 종양 세포를 함유하는 임의의 샘플을 포함한다. 예를 들어, 생물학적 샘플은 고형 종양을 앓고 있는 환자로부터의 생검으로부터 종양 세포를 함유할 수 있다. 종양 생검은 당업계에 공지된 다양한 수단에 의해 얻어질 수 있다. 대안적으로, 혈액 샘플은 혈액암을 앓고 있는 환자로부터 얻어질 수 있다.
- [0294] 생물학적 샘플은 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나, 이를 발생시킬 위험이 있는 인간 대상체로부터 얻어질 수 있다. 일부 실시형태에서, CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 암(예컨대, 위에 기재된 것들)이다.
- [0295] 샘플 내의 분자(예를 들어, 핵산 또는 단백질)의 활성 또는 온전성을 보존하는 샘플을 얻고/얻거나 저장하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 생물학적 샘플은, 샘플 내의 분자의 변화를 보존하거나 최소화하는, 뉴클레아제, 프로테아제 및 포스파타제 저해제 중 하나 이상을 포함하는 완충액 및/또는 저해제와 같은 하나 이상의 추가의 제제와 추가로 접촉될 수 있다.
- [0296] *투여 방법 및 투여 형태(Dosage Form)*
- [0297] 대상체에게 "유효량"을 제공하기 위하여 투여되는 화합물의 정확한 양은 투여 방식, 암의 유형 및 중증도, 및 대상체의 특성, 예컨대, 일반적 건강, 연령, 성별, 체중 및 약물 내성에 따라 좌우될 것이다. 당업자라면 이들 및 기타 인자에 따라서 적절한 용량을 결정할 수 있을 것이다. 다른 치료제와 조합하여 투여될 경우, 예를 들어, 항암제와 조합하여 투여될 경우, 임의의 추가의 치료제(들)의 "유효량"은 사용되는 약물의 유형에 따라 좌우될 것이다. 적합한 투여량은 승인된 치료제에 대해서 공지되어 있고, 대상체의 상태, 치료 중인 병태(들)의

종류 및 이용되고 있는 화학식 (I) 또는 화학식 (Ia)의 화합물의 양에 따라서 당업자에 의해 조절될 수 있고, 예를 들어, 투여량은 문헌에 보고되어 있고, 문헌[*Physician's Desk Reference* (57th Ed., 2003)]에서 권장되고 있다.

- [0298] "치료하는" 또는 "치료"는 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 지칭한다. 효과는 다음 결과 중 하나 이상을 부분적으로 또는 실질적으로 달성하는 것을 포함하는 치료적일 수 있습니다: 질환, 병태 또는 암의 정도를 부분적으로 또는 실질적으로 감소시키는 것; 질환, 병태 또는 암과 관련된 임상 증상 또는 지표를 개선하거나 향상시키는 것; 질환, 병태 또는 암의 진행 가능성을 지연, 저해 또는 감소시키는 것; 또는 질환, 병태 또는 암의 재발 가능성을 감소시키는 것.
- [0299] 용어 "유효량"은, 예를 들어, 대조군에 비해서 대상체에서 치료 중인 병태의 증상을 저해, 억제 또는 감소시키는 임상 결과를 포함하는 유의하거나 원하는 결과를 초래하는, 대상체에 투여될 때의 양을 의미한다. 예를 들어, 치료적 유효량은 단위 투여 형태(예를 들어, 0.1mg 내지 약 50g/일, 대안적으로 1mg 내지 약 5 그램/일; 또 다른 대안적으로 10mg 내지 1 그램/일)로 제공될 수 있다.
- [0300] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은, 요망되는 생물학적 작용 부위의 조성물의 전달을 가능하게 하도록 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이들 방법은, 관절내(intraarticular) (관절내(in the joints)), 정맥내, 근육내, 종양내, 피부내, 복강내, 피하, 경구, 국소, 척수강내, 흡입, 경피, 직장 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 기재된 제제 및 방법과 함께 사용될 수 있는 투여 기술은, 예를 들어, 문헌[Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; 및 Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa]에서 발견된다.
- [0301] 또한, 본 개시내용의 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물은 다른 치료제와 공동 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "공동-투여", "와 조합하여 투여된", 및 이들의 문법적 등가어는, 단일 대상체에게 2가지 이상의 치료제를 투여하는 것을 포함하는 의미이며, 제제가 동일하거나 다른 투여 경로로 또는 동일하거나 다른 시간에 투여되는 투여 요법을 포함하도록 의도된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 하나 이상의 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물은 다른 제제와 공동-투여될 것이다. 이들 용어는 2가지 이상의 제제를 대상체에게 투여하여 제제 및/또는 그 대사산물이 모두 동시에 대상체에 존재하도록 하는 것을 포함한다. 이들은 별도의 조성물로 동시 투여, 별도의 조성물로 서로 다른 시점에 투여 및/또는 두 제제가 모두 존재하는 조성물로 투여하는 것을 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 다른 제제(들)는 단일 조성물로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 기타 제제(들)는 조성물에 혼합된다.
- [0302] 특정한 투여 방식 및 투여 요법은 사례의 세부 사항(예를 들어, 대상체, 질환, 관련된 질환 상태, 특정한 치료)을 고려하여 주치의에 의해 선택될 것이다. 치료는 수일 내지 수개월, 또는 심지어 수년의 기간에 걸쳐 매일 또는 매일 다회 또는 매일 미만(예컨대, 매주 또는 매월 등)의 투여를 수반할 수 있다. 그러나, 당업자라면 지침에 대하여 개시된 CDK2 저해제를 사용하여 질환을 치료하기 위한 승인된 조성물의 투여량을 암을 치료 및 예방하기 위한 승인된 조성물의 투여량을 살펴 보면서 적절한 및/또는 증가 용량을 즉시 인식할 것이다.
- [0303] 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 당업자가 이해하는 바와 같이, 선택된 투여 경로에 따라 다양한 형태로 환자에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은, 예를 들어, 경구, 비경구, 흡착, 설하, 비강, 직장, 패치, 펌프 또는 경피 투여, 따라서 제형화된 약제학적 조성물에 의해 투여될 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 복강내, 피하, 근육내, 상피내, 비강, 폐내, 척수강내, 직장 및 국소 투여 방식을 포함한다. 비경구 투여는 선택된 시간 기간에 걸친 연속 주입에 의한 것일 수 있다.
- [0304] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 이의 의도된 투여 경로와 양립 가능하도록 제형화된다. 일 실시형태에서, 조성물은 인간에게 정맥내, 피하, 근육내, 경구, 비강내 또는 국소 투여하기에 적합한 약제학적 조성물로서 통상적인 절차에 따라서 제형화된다. 바람직한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여용으로 제형화된다.
- [0305] 전형적으로, 경구 치료적 투여를 위하여, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 부형제와 함께 혼합될 수 있고, 삼킬 수 있는 정제, 협착 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다.
- [0306] 전형적으로 비경구 투여를 위하여, 본 개시내용의 화합물의 용액은 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 일반적으로 하이드록시프로필셀룰로스와 같은 계면활성제와 적합하게 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 분산액은

또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, DMSO 및 알코올이 있거나 없는 이들의 혼합물에서 그리고 오일에서 제조될 수 있다. 일반적인 보관 및 사용 조건하에, 이러한 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위한 방부제를 함유한다.

- [0307] 전형적으로, 주사용 용도를 위하여, 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 본 개시내용의 화합물의 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말이 적절하다.
- [0308] 다음의 실시예는 예시적인 것으로 의도되며, 어떠한 방식으로든 본 개시내용의 범위로 제한되도록 의도되지 않는다.
- [0309] 실증예
- [0310] **예시적인 화합물의 제법**
- [0311] **정의**
- [0312] AcOH는 아세트산을 의미하고;
- [0313] t-AmOH는 tert-아밀 알코올을 의미하고;
- [0314] Aq.는 수성을 의미하고;
- [0315] Bn은 벤질을 의미하고;
- [0316] Boc는 tert-부톡시 카보닐을 의미하고;
- [0317] Boc₂O는 다이-tert-부틸 다이카보네이트를 의미하고;
- [0318] (BPin)₂는 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이-1,3,2-다이옥사보롤란을 의미하고;
- [0319] br은 브로드를 의미하고;
- [0320] Brettphos는 2-(다이사이클로헥실포스피노)3,6-다이메톡시-2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-바이페닐을 의미하고;
- [0321] BrettPhos Pd G3은 [(2-다이-사이클로헥실포스피노-3,6-다이메톡시-2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트를 의미하고;
- [0322] n-BuOH는 부탄-1-올을 의미하고;
- [0323] t-BuOH는 3차 부탄올을 의미하고;
- [0324] t-BuOK는 칼륨 tert-부톡사이드를 의미하고;
- [0325] t-BuXPhos Pd G3은 (2-다이-tert-부틸포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐) 팔라듐(II) 메탄설포네이트를 의미하고;
- [0326] °C는 섭씨도를 의미하고;
- [0327] CDCl₃는 듀테로-클로로포름을 의미하고;
- [0328] Cs₂CO₃는 탄산세슘을 의미하고;
- [0329] CuCN은 사이안화구리를 의미하고;
- [0330] δ는 화학적 이동을 의미하고;
- [0331] d는 이중선을 의미하고;
- [0332] dd는 이중선의 이중선을 의미하고;
- [0333] dq는 삼중선의 이중선을 의미하고;
- [0334] dt는 삼중선의 이중선을 의미하고;

- [0335] DAST는 다이에틸아미노설퍼트라이플루오라이드를 의미하고;
- [0336] DBU는 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔을 의미하고;
- [0337] DCM은 다이클로로메탄을 의미하고;
- [0338] DEA는 다이에틸아민을 의미하고;
- [0339] DEAD는 다이에틸 아조다이카복실레이트를 의미하고;
- [0340] DIAD는 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트를 의미하고;
- [0341] DIBAL-H는 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드를 의미하고;
- [0342] DIPEA는 N-에틸다이아이소프로필아민 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민을 의미하고;
- [0343] DMA는 N,N-다이메틸아세트아마이드를 의미하고;
- [0344] DMF는 N,N-다이메틸포름아마이드를 의미하고;
- [0345] DMSO는 다이메틸설퍼사이드를 의미하고;
- [0346] DMSO-d₆은 헥사듀테로다이메틸 설퍼사이드를 의미하고;
- [0347] EA는 에틸 아세테이트를 의미하고;
- [0348] Et는 에틸을 의미하고;
- [0349] Et₂O는 다이에틸 에터를 의미하고;
- [0350] EtOAc는 에틸 아세테이트를 의미하고;
- [0351] EtOH는 에탄올을 의미하고;
- [0352] Eq.는 당량을 의미하고;
- [0353] g는 그램을 의미하고;
- [0354] HATU는 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트를 의미하고;
- [0355] HBF₄는 테트라플루오로붕산을 의미하고;
- [0356] HCl은 염산을 의미하고;
- [0357] HCOH는 포름알데하이드를 의미하고;
- [0358] HCO₂H는 포름산을 의미하고;
- [0359] Hept는 옥중선을 의미하고;
- [0360] ¹H NMR은 양성자 핵자기공명을 의미하고;
- [0361] H₂O는 물을 의미하고;
- [0362] H₂O₂는 과산화수소를 의미하고;
- [0363] HPLC는 고압 액체 크로마토그래피;
- [0364] h는 시간을 의미하고;
- [0365] IPA는 2-프로판올을 의미하고;
- [0366] K₂CO₃는 탄산칼륨을 의미하고;
- [0367] KI는 요오드화칼륨을 의미하고;

- [0368] KOH는 수산화칼륨을 의미하고;
- [0369] K_3PO_4 는 삼염기성 인산칼륨을 의미하고;
- [0370] L은 리터를 의미하고;
- [0371] LCMS는 액체 크로마토그래피 질량 분광분석을 의미하고;
- [0372] LDA는 리튬 다이아이소프로필아마이드를 의미하고;
- [0373] $LiAlH_4$ 는 리튬 알루미늄 수소화물을 의미하고;
- [0374] LiOH는 수소화리튬을 의미하고;
- [0375] m는 다중선을 의미하고;
- [0376] M는 몰농도를 의미하고;
- [0377] Me는 메틸을 의미하고;
- [0378] MeCN은 아세토나이트릴을 의미하고;
- [0379] MeI는 아이오도메탄을 의미하고;
- [0380] MeLi는 메틸 리튬을 의미하고;
- [0381] MeMgBr은 메틸 마그네슘 브로마이드;
- [0382] $MeNH_2$ 는 메틸아민을 의미하고;
- [0383] MeOH는 메탄올을 의미하고;
- [0384] MeOH- d_4 는 듀테로-메탄올을 의미하고;
- [0385] mg는 밀리그램을 의미하고;
- [0386] $MgSO_4$ 는 황산마그네슘을 의미하고;
- [0387] MHz는 메가 헤르츠를 의미하고;
- [0388] mins는 분을 의미하고;
- [0389] mL은 밀리리터를 의미하고;
- [0390] mmol은 밀리몰을 의미하고;
- [0391] MPLC는 중압 액체 크로마토그래피를 의미하고;
- [0392] MS m/z는 질량 스펙트럼 피크를 의미하고;
- [0393] MTBE는 메틸 tert-부틸 에터를 의미하고;
- [0394] N_2 는 질소를 의미하고;
- [0395] $NaBH_4$ 는 붕수소화나트륨을 의미하고;
- [0396] Na_2CO_3 는 탄산나트륨을 의미하고;
- [0397] NaH는 수소화나트륨을 의미하고;
- [0398] $NaHCO_3$ 는 중탄산나트륨을 의미하고;
- [0399] NaOH는 수산화나트륨을 의미하고;
- [0400] Na_2SO_4 는 황산나트륨을 의미하고;
- [0401] NCS는 N-클로로석신이미드를 의미하고;

- [0402] NH₃는 암모니아를 의미하고;
- [0403] NH₄Cl은 염화암모늄을 의미하고;
- [0404] NH₄HCO₃는 탄산암모늄을 의미하고;
- [0405] NH₂OH는 하이드록실아민을 의미하고;
- [0406] NH₄OH는 수소화암모늄이고;
- [0407] NMP는 N-메틸 피롤리딘을 의미하고;
- [0408] PE는 석유 에터를 의미하고;
- [0409] Pd(amphos)Cl₂는 비스(다이-tert-부틸(4-다이메틸아미노페닐)포스핀)다이클로로팔라듐(II)을 의미하고;
- [0410] Pd(t-Bu₃P)₂는 비스(트라이-tert-부틸포스핀)팔라듐(0)을 의미하고;
- [0411] Pd(OAc)는 아세트산팔라듐을 의미하고;
- [0412] Pd₂(dba)₃는 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)을 의미하고;
- [0413] Pd(dppf)Cl₂는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)을 의미하고;
- [0414] Pd(PPh₃)₄는 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)을 의미하고;
- [0415] Pd(PPh₃)Cl₂는 팔라듐(II)비스(트라이페닐포스핀) 다이클로라이드를 의미하고;
- [0416] Pd/C는 차콜 상의 팔라듐을 의미하고;
- [0417] Pd(OH)₂는 수산화팔라듐을 의미하고;
- [0418] PPh₃는 트라이페닐포스핀을 의미하고;
- [0419] q는 사중선을 의미하고;
- [0420] rt는 실온을 의미하고;
- [0421] RT는 체류시간을 의미하고;
- [0422] RuPhos Pd G3은 (2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로폭시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트를 의미하고;
- [0423] s는 단일선을 의미하고;
- [0424] sat.는 포화를 의미하고;
- [0425] SFC는 초임계 유체 크로마토그래피를 의미하고;
- [0426] soln.은 용액을 의미하고;
- [0427] t는 삼중선을 의미하고;
- [0428] TBAF는 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 의미하고;
- [0429] TBDMSCl은 tert-부틸(클로로)다이메틸실란을 의미하고;
- [0430] TEA는 트라이에틸아민을 의미하고;
- [0431] TFA는 트라이플루오로아세트산을 의미하고;
- [0432] TfOH는 트라이플루오로에탄설포닉산을 의미하고;
- [0433] THF는 테트라하이드로퓨란을 의미하고;

- [0434] TLC는 박층 크로마토그래피를 의미하고;
- [0435] TsOH는 p-톨루엔설포닉산을 의미하고;
- [0436] μL 은 마이크로 리터를 의미하고;
- [0437] μmol 은 마이크로몰을 의미하고;
- [0438] Xantphos는 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐을 의미하고;
- [0439] Xantphos Pd G2는 클로로[(4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)을 의미하고;
- [0440] Xantphos Pd G3은 [(4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트를 의미하고;
- [0441] XPhos Pd G2는 클로로(2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)을 의미한다.
- [0442] 본 발명의 화합물을 제조하는 방법은 유기 합성 분야의 당업자가 용이하게 선택할 수 있는 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예를 들어, 용매의 동결 온도에서 용매의 비등 온도까지의 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체, 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 하나 초과와 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라서, 특정 반응 단계를 위한 적합한 용매는 당업자에 의해 선택될 수 있다.
- [0443] 본 발명의 화합물의 제법은 다양한 화학기의 보호 및 탈보호를 수반할 수 있다. 보호 및 탈보호에 대한 필요성, 및 적절한 보호기의 선택은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은, 예를 들어, 문헌[Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 5th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2014)]에서 찾을 수 있고, 이는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.
- [0444] 반응은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라서 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 핵자기공명(NMR) 분광법(예를 들어, ^1H 또는 ^{13}C), 적외선(IR) 분광법, 분광측광법(예를 들어, UV-가시), 질량 분광분석(MS)과 같은 분광 수단에 의해, 또는 크로마토그래피 방법, 예컨대, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 모니터링될 수 있다. 화합물 특성규명에 대한 분석 기기 및 방법:
- [0445] LC-MS: 액체 크로마토그래피-질량 분광분석(LC-MS) 데이터는 섭씨 50도에서 역상 칼럼(Sunfire C18, 3.5 μm 입자 크기, 4.6 x 50mm 치수)이 장착된 API-ESI 이온화를 이용하는 Agilent Technologies 1200 Series LCMSD로 얻었다. 이동상은 용매의 혼합물인 수중 0.01% TFA와 아세트나이트릴 중 0.01% TFA로 이루어졌다. 1.3분 내에 5% 증가에서 95% 유기물까지, 1.7분 동안 95% 유기물의 일정 구배가 사용되었다. 유량은 2mL/분으로 일정하였다. 대안적으로, 액체 크로마토그래피-질량 분광분석(LC-MS) 데이터는 섭씨 45도에서 역상 칼럼(XBridge C18, 3.5 μm 입자 크기, 4.6 x 50mm 치수)이 장착된 ESI 이온화를 이용하는 Agilent Technologies 1200 Series LCMSD로 얻었다. 이동상은 용매의 혼합물인 수중 10mM NH_4HCO_3 와 아세트나이트릴로 이루어졌다. 1.4분 내에 5% 증가에서 95% 유기물까지, 1.6분 동안 95% 유기물의 일정 구배가 사용되었다. 유량은 1.8mL/분으로 일정하였다.
- [0446] 분취 LC-MS: 분취 HPLC는 섭씨 20도에서 Welch Xtimate 10u C18 100A, AXIA 패키징됨, 250 x 21.2 mm 역상 칼럼이 장착된 Gilson 281 분취 시스템 상에서 수행되었다. 이동상은 용매의 혼합물인 수중 0.1% 포름산 및 아세트나이트릴 중 0.1% 포름산의 용매 혼합물로 구성되었다. 15분의 과정에 걸쳐서 70% 수성/30% 유기물에서 30% 수성/70% 유기물 이동상까지의 일정 구배가 사용되었다. 유량은 30mL/분으로 일정하였다. 대안적으로, 칼럼 장착: Welch Xtimate 10u C18 21.2*250mm, 10 μm ; 이동상은 용매의 혼합물인 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 +0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)과 아세트나이트릴로 이루어졌다. 15분의 과정에 걸쳐서 70% 수성/30% 유기물에서 30% 수성/70% 유기물이동상까지의 일정 구배가 사용되었다, 유량은 30mL/분으로 일정하였다.
- [0447] 실리카겔 크로마토그래피: 실리카겔 크로마토그래피는 Biotage® Isolera One 장치, 또는 Biotage® Isolera Prime 장치 상에서 수행되었다.
- [0448] 양성자 NMR: ^1H NMR 스펙트럼은 Bruker AVANCE III 400 MHz, 400 MHz NMR 기기(획득 시간 = 1초 지연을 갖는 3.16초; 8 내지 32 스캔) 또는 Bruker AVANCE III 400MHz, 400 MHz NMR 기기(획득 시간 = 1초 지연을 갖는 3.98초 8 내지 32 스캔) 또는 Bruker AVANCE III 500MHz, 500 MHz NMR 기기(획득 시간 = 1초 지연을 갖는 3.17

초 8 내지 32 스캔)로 얻었다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 양성자는 잔류 DMSO(2.50 ppm)에 관하여 백만부당 부(ppm)로서 DMSO-d6 용매 중에서 보고되었다.

[0449] SFC : Waters 분취 시스템(SFC80, SFC150, SFC200, SFC350).

[0450] Chiral-HPLC: Gilson 281(vendor: GILSON)

[0451] 당업자라면 구매, 칼럼 길이 및 유량의 변형이 가능하며, 분석되는 화학종에 따라서 일부 조건이 다른 것보다 화합물 특성규명에 더 적합할 수도 있다는 것을 인식할 것이다.

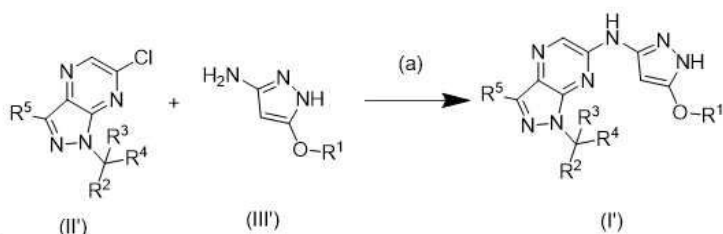
[0452] 다음 코드는 바람직한 실시예 및 제법 부분에 나타낸 바와 같이 사용된 분취 HPLC 조건을 지칭한다. 개별 구매는 각 화합물이 적절하도록 최적화되었다.

분취-HPLC 코드	조건
HPLC-1	Xtimate 150A, 21.2 x 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H ₂ O (0.1% NH ₄ HCO ₃)
HPLC-2	Xtimate 150A, 21.2 x 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H ₂ O (0.1% NH ₄ HCO ₃ + NH ₄ OH)
HPLC-3	Xtimate 150A, 21.2 x 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H ₂ O (10 mM NH ₄ HCO ₃)
HPLC-4	Xtimate 150A, 21.2 x 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H ₂ O (10 mM NH ₄ HCO ₃ + NH ₄ OH)
HPLC-5	Xtimate 150A, 21.2 x 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H ₂ O (0.1% HCO ₂ H)

[0453]

[0454] 일반적 반응식

[0455] 제1 공정에 따르면, 화학식 (I')의 화합물은, 반응식 1에 예시된 바와 같이 화학식 (II') 및 (III')의 화합물로부터 제조될 수 있다.

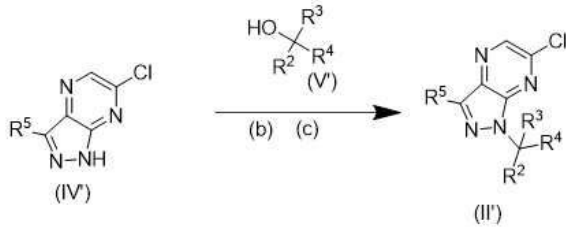


[0456]

[0457] 반응식 1

[0458] 화학식 (I')의 화합물은 공정 단계 (a) Buchwald-Hartwig 크로스-커플링에 따라서 화학식 (II') 및 (III')의 화합물로부터 제조될 수 있다. 전형적인 조건은 상승된 온도에서 적합한 용매 중에서 적합한 무기 염기, 적합한 촉매의 존재 하에 화학식 (III')의 아민과 화학식 (II')의 클로라이드의 반응을 포함한다. 바람직한 조건은 90 °C 내지 130 °C에서 적합한 용매, 예컨대, 다이옥산, 톨루엔, t-AmOH, NMP 또는 DMF 중에서 적합한 염기, 예컨대, Cs₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄ 또는 KOAc의 존재 하에 BrettPhos Pd G3, tBuBrettPhos Pd G3, BrettPhos Pd G4, tBuBrettPhos Pd G4, t-BuXphos Pd G3, tBuXPhos Pd G4, 또는 Xantphos Pd G3 또는 Pd₂(dba)₃/tBuXPhos의 존재 하에 화학식 (II') 및 (III')의 화합물의 반응을 포함한다.

[0459] 제2 공정에 따르면, 화학식 (II')의 화합물은, 반응식 2에 예시된 바와 같이 화학식 (IV') 및 (V')의 화합물로부터 제조될 수 있다.



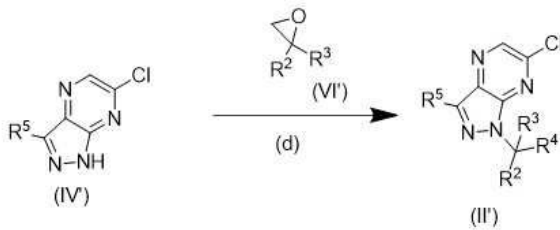
[0460]

[0461] 반응식 2

[0462] R³ 또는 R⁴ 중 적어도 하나가 H인 화학식 (II')의 화합물은, 공정 단계 (b) 미즈노부 반응(Mitsunobu reaction)에 따라서 화학식 (IV') 및 (V')의 화합물로부터 제조될 수 있다. 전형적인 조건은 0°C 내지 80°C에서 적합한 용매, 예컨대, THF 또는 톨루엔 중에서 PPh₃의 존재 하에 적합한 아조다이크아복실레이트, 예컨대, DIAD 또는 DEAD의 존재하에 화학식 (IV')의 화합물과 화학식 (V')의 알코올의 반응을 포함한다.

[0463] 대안적으로, R³과 R⁴ 둘 다 H가 아닌 경우, 화학식 (II')의 화합물은 공정 단계 (c), 알킬화 반응에 따라서 화학식 (IV') 및 (V')의 화합물로부터 제조될 수 있다. 전형적인 조건은 0°C 내지 rt에서 적합한 극성 비양성자성 용매, 예컨대, DCM 중에서 산 촉매, 예컨대, TfOH의 존재하에 화학식 (IV') 및 (V')의 화합물의 반응을 포함한다.

[0464] 제3 공정에 따르면, 화학식 (II')의 화합물은, 반응식 3에 예시된 바와 같이 화학식 (IV') 및 (VI')의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0465]

[0466] 반응식 3

[0467] 화학식 (II')의 화합물은 공정 단계 (d), 에폭사이드 개환 반응에 의해 화학식 (IV') 및 (VI')의 화합물로부터 제조될 수 있다. 전형적인 조건은 rt 내지 90°C와 같은 상승된 온도에서 적합한 극성 비양성자성 용매, 예컨대, MeCN 중에서 적합한 무기 염기, 예컨대, K₂CO₃의 존재하에 화학식 (IV') 및 (VI')의 화합물의 반응을 포함한다.

[0468] 화학식 (II'), (IV'), (V') 및 (VI')의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나 문헌에 공지된 방법 또는 하기 실험 부문에 기재된 방법과 유사하게 제조될 수 있다.

[0469] 화학식 (I'), (II') 및 (IV')의 화합물은 당업자에게 공지된 표준 화학적 변환에 의해 화학식 (I'), (II') 및 (IV')의 대안적인 화합물로 전환될 수 있다. 이들 변환의 예는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다:

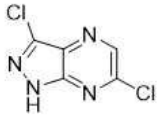
[0470] NaBH₄를 이용한 케톤의 2차 알코올로의 환원, 셀렉트플루오르 또는 DAST를 이용한 플루오르화, HBF₄와 함께 NCS를 이용한 염소화, 스틸 방법론(Stille methodology)을 이용한 아릴 요오드화물의 케톤으로의 변환 또는 CuCN을 이용한 아이도기의 나이트릴로의 변환.

[0471] 당업자라면 화학식 (I')의 화합물의 제조를 위해 적합한 보호기 전략을 이용하는 것이 필요할 수 있음을 이해할 것이다. 전형적인 보호기는 피라졸을 비롯한 아민의 보호를 위한 카바메이트 및 바람직하게는 Boc, 또는 1차 또는 2차 알코올의 보호를 위한 TIPS 또는 벤질기를 포함할 수 있다.

[0472] 또한, 본 발명의 원하는 화합물을 제공하기 위해, 상기 반응식에 설명된 것과는 상이한 순서로 변환을 수행하거나, 상기 변환 중 하나 이상을 수정하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0473] 제법

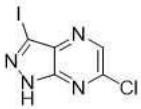
[0474] 제법 1. 3,6-다이클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0475]

[0476] BF_4 (852mg, 9.71 mmol)에 이어서 NCS(864mg, 6.47 mmol)를 MeCN(12mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(500mg, 6.47 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 이 반응물을 90°C에서 하룻밤 가열하였다. 냉각된 혼합물을 진공 중 농축시키고, 1M NaOH(9.5mL)를 첨가하여 용액을 중화시켰다. 얻어진 현탁액을 여과 제거하고, 물로 세척하고 건조시켜 표제의 화합물, 596mg을, 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS $m/z = 191$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

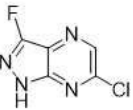
[0477] 제법 2. 6-클로로-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0478]

[0479] HBF_4 (1.704g, 194 mmol) 및 1-아이오도피롤리딘-2,5-다이온(2.91g, 12.9 mmol)을 MeCN 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(1.0g, 6.47 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 반응물을 80°C로 2시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 물로 희석시키고, 이어서 적색이 지속적으로 담황색으로 변할 때까지 NaOH(2.5mL) 및 티오황산나트륨을 첨가하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제의 화합물, 1.71g, 94% 수율을 제공하였다. LCMS $m/z = 281$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

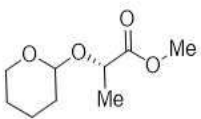
[0480] 제법 3. 6-클로로-3-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0481]

[0482] MeCN(8mL) 및 물(2mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(500mg, 3.23 mmol) 및 셀렉트플루오르(Selectfluor)(2.28g, 6.46 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브에서 100°C에서 15시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 EtOAc/PE(1/1)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(120mg, 22% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS $m/z = 173$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

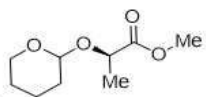
[0483] 제법 4. 메틸 (2S)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로파노에이트



[0484]

[0485] DCM(100mL) 중 메틸 (S)-2-하이드록시프로파노에이트 (10.0g, 96.1 mmol), 3,4-다이하이드로-2H-피란(8.08g, 96.1 mmol) 및 TsOH(1.65g, 9.61 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/30)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(9.70g, 53% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

[0486] 제법 5. 메틸 (2R)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로파노에이트

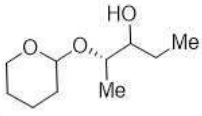


[0487]

[0488] 표제의 화합물은, 제법 4에 기재된 절차에 따라서 메틸 (R)-2-하이드록시프로파노에이트로부터 황색 오일로서,

97.7g, 53%로 얻었다.

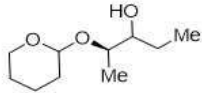
[0489] 제법 6. (2S)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)펜탄-3-올



[0490]

[0491] 톨루엔(30mL) 중 메틸 (2S)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로파노에이트(제법 4, 700mg, 3.72 mmol)의 혼합물에 DIBAL-H(1.5 M/톨루엔, 2.8mL, 4.2 mmol)를 -78℃에서 N₂ 하에 적가방식으로 첨가하고, 이 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 에틸 마그네슘 브로마이드(THF 중 1.0M, 6.0mL, 6.0 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 -70℃에서 20분 동안 교반하고, rt로 서서히 가온시켰다. 이 반응 혼합물을 얼음물에 넣고, 모든 석출물이 용해될 때까지 수성 HCl(10%)을 첨가하였다. 수성 상을 THF/톨루엔으로 추출하고, 합한 유기층을 물, 수성 NaOH(1M) 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/5)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(600mg, 85% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

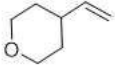
[0492] 제법 7. (2R)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)펜탄-3-올



[0493]

[0494] 표제의 화합물은, 제법 7에 기재된 절차에 따라서 메틸 (2R)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로파노에이트(제법 5)로부터 황색 오일, 600mg, 85%로서 얻었다.

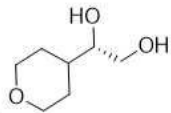
[0495] 제법 8. 4-비닐테트라하이드로-2H-피란



[0496]

[0497] THF(25mL) 중 수소화나트륨(2.08g, 52.5 mmol)의 혼합물에 메틸트라이페닐포스파늄 브로마이드(18.70g, 52.5 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 2시간 동안 환류하에 가열하였다. rt로 냉각 후, 옥산-4-카브알데하이드(5.00g, 43.8 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 에터로 희석시키고, aq. NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기층을 진공 중 농축시키고, 잔사를 EtOAc/PE(1/5)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.9g, 18% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.83-5.75 (m, 1H), 5.02-4.93 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.32-1.24 (m, 4H).

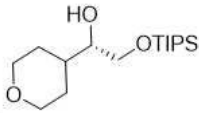
[0498] 제법 9. (S)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄-1,2-다이올



[0499]

[0500] t-BuOH:H₂O 1:1(150mL) 중 AD-혼합물-알과(12.7g, 16 mmol)의 혼합물에 4-비닐테트라하이드로-2H-피란(제법 8, 0.9g, 8 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이 용액을 rt로 가온시켰다. 이 반응물을 광을 배제시키기 위하여 알루미늄 포일로 덮고, 이어서 실온에서 2일 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 황산나트륨(15g)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 층들을 분리시키고, 수성 층을 EtOAc(2x) 및 DCM:MeOH 10:1로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 감압하에 증발시켜 표제의 화합물(0.6g, 51% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 147 [M+H]⁺.

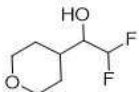
[0501] 제법 10. (S)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-2-((트라이아이소프로필실릴)옥시)에탄-1-올



[0502]

[0503] DCM(6mL) 중 (1S)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄-1,2-다이올(제법 9, 600mg, 4.10 mmol) 및 1H-이미다졸(830mg, 12.2 mmol)의 혼합물에 클로로트리스(프로판-2-일)실란(790mg, 4.10 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 진공 중 증발시키고, 잔사를 EtOAc/PE(1/5)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.7g, 56% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 303 [M+H]⁺.

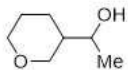
[0504] 제법 11. 2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄-1-올



[0505]

[0506] DMF (5mL) 중 테트라하이드로-2H-피란-4-카르보알데하이드(500mg, 4.38 mmol), (다이플루오로메틸)트라이메틸실란(543mg, 4.38 mmol) 및 CsF(1.99g, 13.14 mmol)의 혼합물을 하룻밤 교반하였다. TBAF(5 equiv.)를 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/4)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(230mg, 31% 수율)을 제공하였다. LCMS m/z =167 [M+H]⁺.

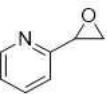
[0507] 제법 12. 1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)에탄-1-올



[0508]

[0509] THF(20mL) 중 테트라하이드로-2H-피란-3-카르보알데하이드(500mg, 4.38 mmol)의 용액에 MeMgBr(THF 중 1M, 4.4mL, 4.4 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이 반응물을 30분 동안 이온도에서 교반하고, 이어서 rt로 가온시키고, 더욱 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 감압하여 증발시켜 조질의 표제의 화합물을 제공하였으며, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

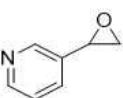
[0510] 제법 13. 2-(옥시란-2-일)피리딘



[0511]

[0512] H₂O(25mL) 및 다이옥산(90mL)의 용액에 2-에텐일피리딘(14g, 133 mmol) 및 AcOH(7.98g, 133 mmol)를 첨가하고, 이어서 1-브로모피리딘-2,5-다이온(25.9g, 146 mmol)을 서서히 첨가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. Na₂CO₃(42.2g, 399 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 약 20mL로 진공 중 농축시키고, 이어서 EtOAc/PE(1/2)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(14g, 87%)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 122 [M+H]⁺.

[0513] 제법 14. 3-(옥시란-2-일)피리딘

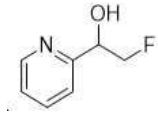


[0514]

[0515] 표제의 화합물은, 제법 13에 기재된 절차에 따라서 3-에텐일피리딘으로부터 황색 오일, 4g, 35% 수율로서 얻었

다. LCMS $m/z = 122 [M+H]^+$.

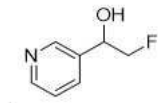
[0516] 제법 15. 2-플루오로-1-(피리딘-2-일)에탄-1-올



[0517]

[0518] 2-(옥시란-2-일)피리딘(제법 13, 8g, 66.0 mmol)과 1M TBAF/THF(120mL)의 혼합물을 1일 동안 환류하에 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 약 20 ml로 진공 중 농축시키고, 이어서 EtOAc/PE(1/3)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(1g, 11% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS $m/z = 142 [M+H]^+$.

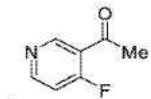
[0519] 제법 16. 2-플루오로-1-(피리딘-3-일)에탄-1-올



[0520]

[0521] 표제의 화합물은, 제법 15에 기재된 절차에 따라서 3-(옥시란-2-일)피리딘(제법 14)으로부터 황색 오일, 120mg, 3% 수율로서 얻었다. LCMS $m/z = 142 [M+H]^+$.

[0522] 제법 17. 1-(4-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올

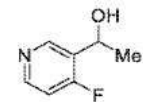


[0523]

[0524] 파트 1. DMF(5mL) 중 4-플루오로피리딘-3-카복실산(300mg, 2.12 mmol), 메톡시(메틸)아민 염산염(310mg, 3.18 mmol) 및 DIPEA(548mg, 4.24 mmol)의 용액에 HATU(965mg, 2.54 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 EtOAc/PE(1/1)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-플루오로-N-메톡시-N-메틸니코틴아마이드(250mg, 64% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[0525] 파트 2. THF(5mL) 중 4-플루오로-N-메톡시-N-메틸피리딘-3-카복스아마이드(파트 1, 200mg, 1.08 mmol)의 혼합물에 MeMgBr(THF 중 2M, 2.2mL, 4.4 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 잔사를 EtOAc/PE(1/1)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(150mg, 80% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS $m/z = 140 [M+H]^+$.

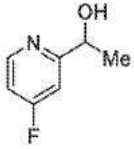
[0526] 제법 18. 1-(4-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올



[0527]

[0528] MeOH(4mL) 중 1-(4-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(제법 17, 150mg, 1.07 mmol)의 혼합물에 NaBH₄(162mg, 4.28 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 진공 중 농축시키고, 잔사를 EtOAc/PE(2/1)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(100mg, 66% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS $m/z = 142 [M+H]^+$.

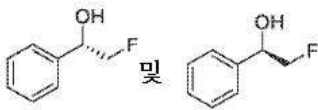
[0529] 제법 19. 1-(4-플루오로피리딘-2-일)에탄-1-올



[0530]

[0531] THF(50mL) 중 4-플루오로피리딘-2-카브알데하이드(2.5g, 19.9 mmol)의 용액에 0℃에서 MeMgBr(THF 중 2M, 15mL, 30 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 진공 중 농축시키고, 잔사를 EtOAc/PE(2/1)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(1.7g, 64%)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 142 [M+H]⁺.

[0532] 제법 20 및 21. (S)-2-플루오로-1-페닐에탄-1-올 및 (R)-2-플루오로-1-페닐에탄-1-올



[0533]

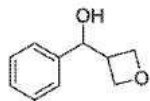
[0534] MeCN/H₂O(100mL/50mL) 중 스타이렌(10.0g, 96.01 mmol) 및 셀렉트플루오르 시약(51.0g, 144.02 mmol)의 혼합물을 90℃에서 하룻밤 N₂ 하에 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시켜, 잔사를 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/20~1/5)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-플루오로-1-페닐에탄-1-올(2.50g, 73% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.40-7.25 (m, 5H), 5.72 (d, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.50-4.01 (m, 2H).

[0535] 이것은 OD-H 20 x 250mm, 10 μm (Daicel) 칼럼, 이동상: CO₂/MeOH(0.2% MeOH/NH₃) = 85/15, 70 g/분을 사용하는 SFC에 더욱 의해 정제시켜 하기를 제공하였다:

[0536] 거울상이성질체 1: (S)-2-플루오로-1-페닐에탄-1-올 또는 (R)-2-플루오로-1-페닐에탄-1-올, 300mg.

[0537] 거울상이성질체 2: (R)-2-플루오로-1-페닐에탄-1-올 또는 (S)-2-플루오로-1-페닐에탄-1-올(300mg).

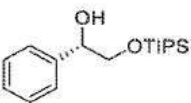
[0538] 제법 22. 옥세탄-3-일(페닐)메탄올



[0539]

[0540] THF(10mL) 중 옥세탄-3-카브알데하이드(500mg, 5.80 mmol)의 용액에 페닐 리튬(13mL, 17.4 mmol)을 -78℃에서 N₂ 하에 서서히 첨가하고, 이 반응물을 -78℃에서 30분 동안 그리고 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 sat. aq. NH₄Cl 용액으로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 감압하에 증발시켜 표제의 화합물(1.2g, 조질물)을 제공하였다.

[0541] 제법 23. (S)-1-페닐-2-((트라이아이소프로필실릴)옥시)에탄-1-올

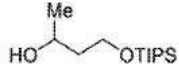


[0542]

[0543] DMF(10mL) 중 (S)-1-페닐에탄-1,2-다이올(1.50g, 10.8 mmol) 및 1H-이미다졸(2.20g, 32.5 mmol)의 혼합물에 클로로트라이아이소프로필실란(2.09g, 10.8 mmol)을 25℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 DCM으로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/30)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜

표제의 화합물(900mg, 28% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

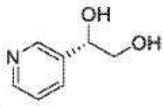
[0544] 제법 24. 4-((트라이아이소프로필실릴)옥시)부탄-2-올



[0545]

[0546] DCM(30mL) 중 부탄-1,3-다이올(2g, 22.1 mmol) 및 1H-이미다졸(4.51g, 66.3 mmol)의 혼합물에 클로로트리스(프로판-2-일)실란(4.26g, 22.1 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물로 세척하고, 유기층을 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/5)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(2g, 37% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS $m/z = 247 [M+H]^+$.

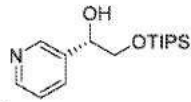
[0547] 제법 25. (S)-1-(피리딘-3-일)에탄-1,2-다이올



[0548]

[0549] 표제의 화합물은, 제법 9에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 3-비닐피리딘으로부터 황색 오일, 700mg, 38% 수율로서 얻었다. LCMS $m/z = 140 [M+H]^+$.

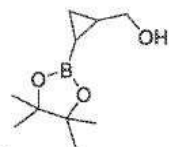
[0550] 제법 26. (S)-1-(피리딘-3-일)-2-((트라이아이소프로필실릴)옥시)에탄-1-올



[0551]

[0552] 표제의 화합물은, (1S)-1-(피리딘-3-일)에탄-1,2-다이올(제법 25)로부터, 제법 23에 기재된 방법에 따라서, 황색 오일, 700mg, 47% 수율로서 얻었다. LCMS $m/z = 296 [M+H]^+$.

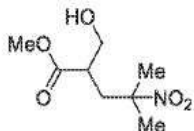
[0553] 제법 27. (2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로프로필)메탄올



[0554]

[0555] THF(20mL) 중 에틸 2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로프로판-1-카복실레이트(300mg, 1.24 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (150mg, 3.72 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ 로 반응중지시키고, 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압하에 증발시켜 표제의 화합물(206mg, 조질물)을 황색 오일로서 제공하였으며, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

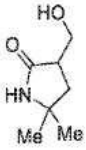
[0556] 제법 28. 메틸 2-(하이드록시메틸)-4-메틸-4-나이트로펜타노에이트



[0557]

[0558] THF(8mL) 중 2-나이트로프로판(917mg, 10.3 mmol)의 용액에 DBU(131mg, 0.861 mmol)를 첨가하였다. 65°C에서 10분 동안 교반 후, 메틸 2-(하이드록시메틸)프로프-2-에노에이트(1g, 8.61 mmol)를 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안, 이어서 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기층을 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/4)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(900mg, 51% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

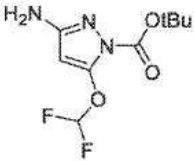
[0559] 제법 29. 3-(하이드록시메틸)-5,5-다이메틸피롤리딘-2-온



[0560]

[0561] EtOH(5mL) 중 메틸 2-(하이드록시메틸)-4-메틸-4-나이트로펜타노에이트(제법 28, 350mg, 1.70 mmol)의 용액에 레이니 니켈(Raney Ni)(100mg)을 첨가하고, 이 반응물을 25℃에서 2 bar의 H₂ 하에 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 여과시키고, 여과액을 감압하에 증발시켜 표제의 화합물(200mg, 82% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z =144 [M+H]⁺.

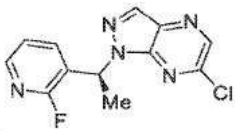
[0562] 제법 30. tert-부틸 3-아미노-5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-1-카복실레이트



[0563]

[0564] DCM(200mL) 중 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(24g, 64.39 mmol, 40% 순도)의 용액에 KOH(4.5M, 114.47mL) 및 Boc₂O(28.10g, 128.77 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 DCM(40mL x 3)으로 추출하고, 합한 유기층을 염수(40mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO 0~13% EtOAc/PE)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(5g, 31.16% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.52 - 7.11 (m, 1H), 6.66 (br s, 2H), 5.12 (s, 1H), 1.52 - 1.61 (m, 9H).

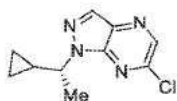
[0565] 제법 31. (S)-6-클로로-1-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0566]

[0567] THF(8mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(400mg, 2.59 mmol), (R)-1-(2-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(438mg, 3.11 mmol) 및 PPh₃(815mg, 2.59 mmol)의 혼합물을 빙욕에서 냉각시켰다. DIAD(628mg, 3.11 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 rt로 서서히 가온시키고, 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 실리카겔 상에 사전 로딩하고, Isco 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/Hex)에 의해 정제시켜 무색 오일을 제공하였다. 이것을 역상 Isco(0 내지 100% MeCN/0.1% aq. TFA)에 의해 더욱 정제시켰다. 생성물을 NaHCO₃를 사용하여 중화시키고, DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 감압하에 증발시켜 표제의 화합물을 무색 오일, 320mg, 44.6% 수율로서 제공하였다. LCMS m/z = 278 [M+H]⁺.

[0568] 제법 32. (R)-6-클로로-1-(1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진

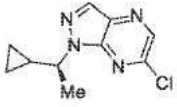


[0569]

[0570] THF 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(300mg, 1.94 mmol), (S)-1-사이클로프로필에탄-1-올(167mg, 1.94 mmol) 및 PPh₃(611mg, 2.329 mmol)의 혼합물을 빙욕에서 냉각시켰다. DIAD(471mg, 2.329 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 실온으로 서서히 가온시켰다. 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 실리카겔 상에 사전 로딩하고, Isco 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/Hex)에 의해 정제시켜 무색 오일을 제공하였다. 이것을 역상 Isco(0 내지 100% MeCN/0.1% aq. TFA)에 의해 더욱 정제시켜 표제의 화합물을 무색 오일, 70mg으로서 제

공하였다.

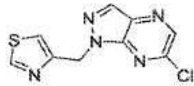
[0571] 제법 33. (S)-6-클로로-1-(1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0572]

[0573] 표제의 화합물은, 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 및 (R)-1-사이클로프로필에탄-1-올로부터, 제법 32에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 무색 오일, 152mg, 35.2% 수율로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.51 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.22 (p, 1H), 1.71 (dd, 3H), 0.70 (p, 1H), 0.41 (t, 2H), 0.35 (t, 2H).

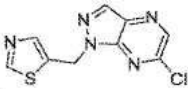
[0574] 제법 34. 4-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)티아졸



[0575]

[0576] 표제의 화합물은 제법 32에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 및 티아졸-4-일메탄올로부터 무색 오일, 242mg, 49.5% 수율로서 얻었으며, 이는 정치 시 고형화되었다. LCMS m/z = 252, 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

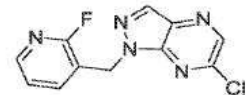
[0577] 제법 35. 5-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)티아졸



[0578]

[0579] 표제의 화합물은 제법 32에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 및 티아졸-5-일메탄올로부터 243mg, 49.5% 수율로 얻었다. LCMS m/z = 252, 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0580] 제법 36. 6-클로로-1-((2-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진

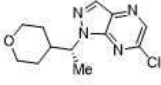
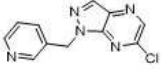


[0581]

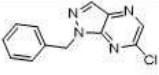
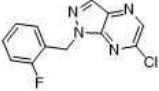
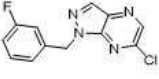
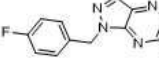
[0582] THF(5mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(200mg, 1.294 mmol), (2-플루오로피리딘-3-일)메탄올(197mg, 1.553 mmol) 및 PPh_3 (407mg, 1.553 mmol)의 혼합물을 빙욕에서 냉각시켰다. DIAD(314mg, 1.553 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 실온으로 서서히 가온시켰다. 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 실리카겔 상에 사전 로딩하고, Isco 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/Hex)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을, 무색 오일, 216mg, 63.5% 수율로서 제공하였으며, 이것은 정치 시 응고되었다. LCMS m/z = 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0583] 제법 37 내지 57

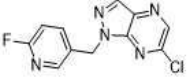
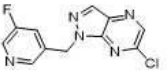
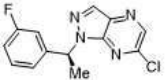
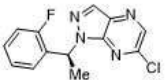
[0584] 다음 표의 화합물은, 제법 36에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 및 적절한 알코올로부터 제조하였다.

제법 번호	명칭/구조/알코올/데이터
37	<p>(R)-6-클로로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (S)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄-1-올</p> <p>250mg, 83% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 267 [M+H]⁺</p>
38	<p>6-클로로-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 피리딘-3-메탄올</p> <p>153mg, 38.5% 수율, 정치 시 응고되는 무색 오일. LCMS m/z = 247 [M+H]⁺</p>
39	<p>1-벤질-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>

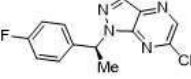
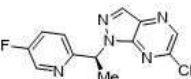
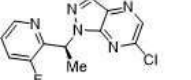
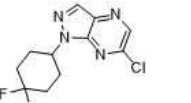
[0585]

	 <p>알코올: 벤질 알코올</p> <p>201mg, 50.8% 수율, 정치 시 응고되는 무색 오일로서. LCMS m/z = 245 [M+H]⁺</p>
40	<p>6-클로로-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (2-플루오로페닐)메탄올</p> <p>243mg, 71.5% 수율, 정치 시 응고되는 무색 오일로서.</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.24 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 5.80 (s, 2H).</p>
41	<p>6-클로로-1-(3-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (3-플루오로페닐)메탄올</p> <p>193mg, 56.8% 수율, 무색 오일로서. LCMS m/z = 263, 264 [M+H]⁺</p>
42	<p>6-클로로-1-(4-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (4-플루오로페닐)메탄올</p> <p>243mg, 71.5% 수율, 무색 오일로서. LCMS m/z = 263, 264 [M+H]⁺</p>

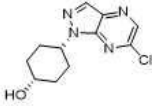
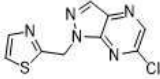
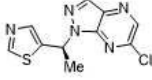
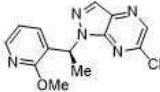
[0586]

43	<p>6-클로로-1-((6-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (6-플루오로피리딘-3-일)메탄올</p> <p>170mg, 49.8% 수율, 정치 시 응고되는 무색 오일. LCMS m/z = 264 [M+H]⁺</p>
44	<p>6-클로로-1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (5-플루오로피리딘-3-일)메탄올</p> <p>179mg, 52.5% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 265 [M+H]⁺</p>
45	<p>(S)-6-클로로-1-(1-(3-플루오로페닐)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올</p> <p>216mg, 60.3% 수율, 담황색 오일로서. LCMS m/z = 277, 278 [M+H]⁺</p>
46	<p>(S)-6-클로로-1-(1-(2-플루오로페닐)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-1-(2-플루오로페닐)에탄-1-올</p> <p>188mg, 35% 수율, 담황색 오일. LCMS m/z = 277 [M+H]⁺</p>

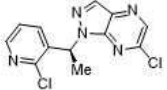
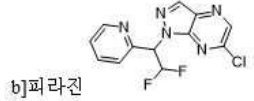
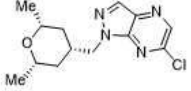
[0587]

<p>47</p>	<p>(S)-6-클로로-1-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-올</p> <p>276mg, 51.4% 수율, 담황색 오일. ¹H NMR (500Hz, CDCl₃) δ: 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.44 (dd, 2H), 7.00 (dd, 2H), 6.16 (q, 1H), 2.00 (d, 3H).</p>
<p>48</p>	<p>(S)-6-클로로-1-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-1-(5-플루오로피리딘-2-일)에탄-1-올</p> <p>481mg, 66.9% 수율, 무색 점성 오일로서. LCMS m/z = 278, 279 [M+H]⁺</p>
<p>49</p>	<p>(S)-6-클로로-1-(1-(3-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-1-(3-플루오로피리딘-2-일)에탄-1-올</p> <p>481mg, 66.9% 수율, 무색 점성 오일로서. LCMS m/z = 278, 279 [M+H]⁺</p>
<p>50</p>	<p>6-클로로-1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 4,4-다이플루오로사이클로헥산-1-올</p> <p>232mg, 65.7% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 273, 274 [M+H]⁺</p>

[0588]

<p>51</p>	<p>(1s,4s)-4-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥산-1-올</p>  <p>알코올: (1r,4r)-사이클로헥산-1,4-다이올</p> <p>95mg, 19.4% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺</p>
<p>52</p>	<p>2-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)티아졸</p>  <p>알코올: 티아졸-2-일메탄올</p> <p>243mg, 49.7% 수율, 점성 오일로서. LCMS m/z = 252, 253 [M+H]⁺</p>
<p>53</p>	<p>(S)-5-(1-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)에틸)티아졸</p>  <p>알코올: (R)-1-(티아졸-5-일)에탄-1-올</p> <p>379mg, 55.1% 수율, 담황색 오일로서. LCMS m/z = 266 [M+H]⁺</p>
<p>54</p>	<p>(S)-6-클로로-1-(1-(2-메톡시피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-1-(2-메톡시피리딘-3-일)에탄-1-올</p> <p>437mg, 58.3% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 290 [M+H]⁺</p>

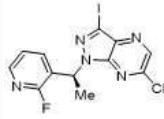
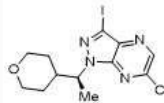
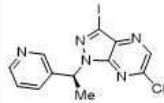
[0589]

<p>55</p>	<p>(S)-6-클로로-1-(1-(2-클로로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-1-(2-클로로피리딘-3-일)에탄-1-올</p> <p>473mg, 62.1% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 296 [M+H]⁺</p>
<p>56</p>	<p>6-클로로-1-(2,2-다이플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 2,2-다이플루오로-1-(피리딘-2-일)에탄-1-올</p> <p>53mg, 38% 수율, 담황색 고체로서. LCMS m/z = 296, 297 [M+H]⁺</p>
<p>57</p>	<p>6-클로로-1-(((2R,4r,6S)-2,6-다이메틸 테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: ((2R,4r,6S)-2,6-다이메틸 테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올</p> <p>793mg, 87%, 점성 오일로서. LCMS m/z = 281 [M+H]⁺</p>

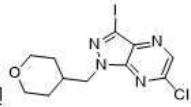
[0590]

[0591] 제법 58 내지 61

[0592] 다음 표에서의 화합물은, 제법 36에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 6-클로로-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 및 적절한 알코올로부터 제조하였다.

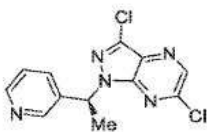
제법 번호	명칭/구조/알코올/데이터
58	(S)-6-클로로-1-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에틸)-3-아이오도-1H- 피라졸로[3,4-b]피라진  알코올: (R)-1-(2-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올 1.08g, 70.9% 수율, 백색 고체로서, LCMS m/z = 405 [M+H] ⁺
59	(S)-6-클로로-3-아이오도-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H- 피라졸로[3,4-b]피라진  알코올: (R)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄-1-올 602mg, 86% 수율, 회백색 고체로서, LCMS m/z = 393 [M+H] ⁺
60	(S)-6-클로로-3-아이오도-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4- b]피라진  알코올: (R)-1-(피리딘-3-일)에탄-1-올 583mg, 56.5% 수율, 회백색 고체로서.

[0593]

61	6-클로로-3-아이오도-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H- 피라졸로[3,4-b]피라진  알코올: (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올 1.03g, 76% 수율, 백색 결정질 고체로서.
----	---

[0594]

[0595] 제법 62. (S)-3,6-다이클로로-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진

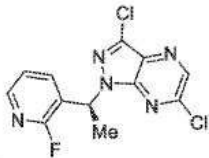


[0596]

[0597] THF(8mL) 중 3,6-다이클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(300mg, 1.587 mmol), (R)-1-(피리딘-3-일)에탄-1-올(215mg, 1.746 mmol) 및 PPh₃(500mg, 1.905 mmol)의 혼합물을 병육에서 냉각시켰다. DIAD(385mg, 1.905 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 실온으로 서서히 가온시켰다. 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 실리카겔 상에 사전 로딩하고, Isco 크로마토그래피(0 내지 40% EtOAc/Hex)에 의해 정제시켰다. 이 생성물을

Isco(0-60% EtOAc/DCM)에 의해 더욱 정제시켜 표제의 화합물을, 회백색 고체로서, 230mg 제공하였다. LCMS m/z = 296 $[M+H]^+$.

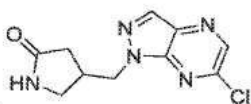
[0598] 제법 63. (S)-3,6-다이클로로-1-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0599]

[0600] THF(8mL) 중 3,6-다이클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(213mg, 1.127 mmol), (R)-1-(2-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(175mg, 1.24 mmol) 및 PPh_3 (355mg, 1.352 mmol)의 혼합물을 병육에서 냉각시켰다. DIAD(273mg, 1.352 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 실온으로 서서히 가온시켰다. 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 실리카겔 상에 사전 로딩하고, Isco 크로마토그래피(0 내지 40% EtOAc/Hex)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서, 182mg 제공하였다. LCMS m/z = 314 $[M+H]^+$.

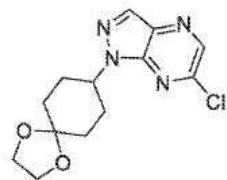
[0601] 제법 64. 4-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)피롤리딘-2-온



[0602]

[0603] THF(10mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(300mg, 1.94 mmol), 4-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온(246mg, 2.135 mmol) 및 PPh_3 (611mg, 2.329 mmol)의 혼합물에 DIAD(471mg, 2.329 mmol)를 0°C에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 실온으로 가온시켰다. 이 반응물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 MeOH/DCM(0 내지 5%)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(152mg)을 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 252 $[M+H]^+$.

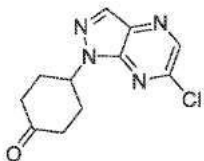
[0604] 제법 65. 6-클로로-1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0605]

[0606] THF(8mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(300mg, 1.94 mmol), 1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-올(368mg, 2.34 mmol) 및 PPh_3 (611mg, 2.34 mmol)의 혼합물을 병육에서 냉각시켰다. DIAD(471mg, 2.34 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 실온으로 서서히 가온시켰다. 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 실리카겔 상에 사전 로딩하고, Isco 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/Hex)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 무색 오일, 324mg으로서 제공하였으며 이것은 정치 시 결정화되었다. LCMS m/z = 295 $[M+H]^+$.

[0607] 제법 66. 4-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥산-1-온

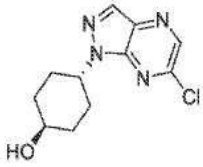


[0608]

[0609] 1M HCl(2.75mL)을 THF(3mL) 중 6-클로로-1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 65, 270mg, 0.92 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 용액을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 60°C까지 1 시간 동안 가열하고, 이어서 rt로 냉각시켰다. 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 aq. $NaHCO_3$ 를 사용하여

중화시켰다. 얻어진 현탁액을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제의 화합물(194mg, 77.3%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS $m/z = 251 [M+H]^+$.

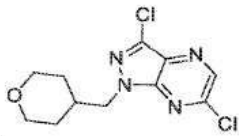
[0610] 제법 67. (1r,4r)-4-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥산-1-올



[0611]

[0612] $NaBH_4$ (36mg, 0.957 mmol)를 MeOH(4mL) 중 4-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥산-1-올(제법 66, 160mg, 0.638 mmol)의 병행 용액에 첨가하고, 이 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 포화 aq. NH_4Cl 용액, 이어서 물을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 몇분 동안 교반하고, 이어서 여과시키고, 물로 세척하고, 흡인 건조시켜 백색 고체, 130mg을 제공하였다. 이것을 MeCN으로부터 재결정화시켜 표제의 화합물, 90mg을 백색 침상체로서 제공하였다. LCMS $m/z = 253 [M+H]^+$.

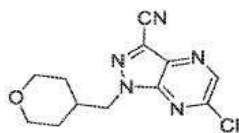
[0613] 제법 68. 3,6-다이클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0614]

[0615] NCS (221mg, 1.654 mmol) 및 HBF_4 (218mg, 2.481 mmol)를 MeCN(2mL) 중 6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 87, 209mg, 0.827 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 반응물을 90°C까지 하룻밤 가열하였다. 냉각된 혼합물을 진공 중 농축시키고, 얻어진 슬러리를 1M $NaOH$ (150 μ L)로 중화시키고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 증발시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 이것을 Isco 크로마토그래피(0 내지 25% EtOAc/Hex)에 의해 정제시켜 표제의 화합물, 135mg, 56.8%를, 백색 고체로서 제공하였다. LCMS $m/z = 289 [M+H]^+$.

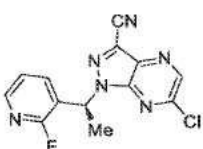
[0616] 제법 69. 6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-카보나이트릴



[0617]

[0618] $CuCN$ (54mg, 0.607 mmol)을 DMSO(1.5mL) 중 6-클로로-3-아이오도-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 61, 209mg, 0.552 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 반응물을 150°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 이상(biphasic) 혼합물을 Celite®를 통해서 여과시키고, 여과액을 분리시켰다. 유기층을 물, 이어서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 조질의 생성물을 Isco 크로마토그래피(0 내지 40% EtOAc/Hex)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(62mg, 40.4%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS $m/z = 278 [M+H]^+$.

[0619] 제법 70. (S)-6-클로로-1-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-카보나이트릴

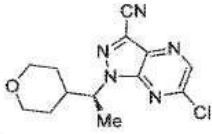


[0620]

[0621] 표제의 화합물은, 제법 69에 기재된 절차에 따라서 (S)-6-클로로-1-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에틸)-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 58)으로부터 백색 고체, 105mg, 46.7% 수율로서 얻었다. LCMS $m/z = 303$

[M+H]⁺.

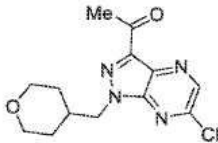
[0622] 제법 71. (S)-6-클로로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-카보나이트릴



[0623]

[0624] 표제의 화합물은, 제법 69에 기재된 절차에 따라서 (S)-6-클로로-3-아이오도-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 59)으로부터 백색 고체, 170mg, 37.9% 수율로서 얻었다. LCMS m/z = 292 [M+H]⁺.

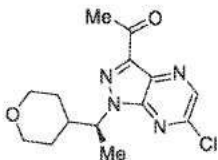
[0625] 제법 72. 1-(6-클로로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-온



[0626]

[0627] 다이옥산(10mL) 중 6-클로로-3-아이오도-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 61, 1.0g, 2.64 mmol), 트라이부틸(1-에톡시비닐)스탄난(1.002g, 2.77 mmol) 및 Pd(PPh₃)Cl₂(93mg, 0.132 mmol)의 혼합물을 90°C에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 60°C로 냉각시키고, 1M HCl(2.6mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 rt로 냉각시키고, 1M NaOH (2.6mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 층들을 분리시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 조질의 생성물을 Isco 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/Hex)에 의해 정제시켜 표제의 화합물, 697mg, 90% 수율을 담황색 결정성 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 295 [M+H]⁺.

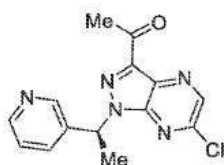
[0628] 제법 73. (S)-1-(6-클로로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-온



[0629]

[0630] 표제의 화합물은, 제법 72에 기재된 절차에 따라서 (S)-6-클로로-3-아이오도-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 59)으로부터 회백색 고체, 634mg, 80% 수율로서 얻었다. LCMS m/z = 309 [M+H]⁺.

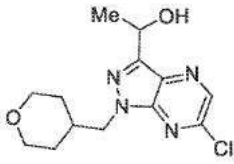
[0631] 제법 74. (S)-1-(6-클로로-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-온



[0632]

[0633] 표제의 화합물은, 제법 72에 기재된 절차에 따라서 (S)-6-클로로-3-아이오도-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 60)로부터 담황색 결정질 고체, 697mg, 88% 수율로서 얻었다. LCMS m/z = 302 [M+H]⁺.

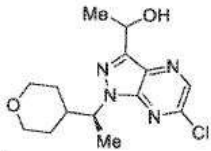
[0634] 제법 75. 1-(6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올



[0635]

[0636] NaBH₄(45mg, 1.194 mmol)를 MeOH(7mL) 중 1-(6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올(제법 72, 352mg, 1.194 mmol)의 용액에 -40℃에서 첨가하고, 이 반응물을 실온으로 서서히 가온시켰다. Sat. aq. NH₄Cl 및 물을 첨가하고, 이 혼합물을 진공 중 농축시켰다. 얻어진 수성 슬러리를 물과 DCM 간에 분배시키고, 층들을 분리시키고, 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조절의 생성물을 Isco 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/Hex)에 의해 정제시켜 표제의 화합물, 217mg, 61.2%를 희백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 297 [M+H]⁺.

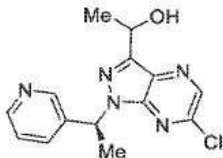
[0637] 제법 76. 1-(6-클로로-1-((S)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올



[0638]

[0639] 표제의 화합물은, (S)-1-(6-클로로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올(제법 73)으로부터, 제법 75에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 무색 점성 오일, 412mg, 81% 수율로 얻었다.

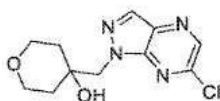
[0640] 제법 77. 1-(6-클로로-1-((S)-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올



[0641]

[0642] NaBH₄(45mg, 1.18 mmol)를 MeOH(5mL)에 용해된 (S)-1-(6-클로로-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올(제법 74, 297mg, 0.98 mmol)의 용액에 첨가하고, 병속에서 냉각시키고, 이 반응물을 20분 동안 교반하였다. 이 반응물을 aq. sat. NH₄Cl, 이어서 물로 반응중지시키고, 이 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 조절의 생성물을 Isco 크로마토그래피(0 내지 5% MeOH/DCM)에 의해 정제시켜 표제의 화합물, 103mg, 34.4%를 황갈색 발포물로서 제공하였다. LCMS m/z = 304 [M+H]⁺.

[0643] 제법 78. 4-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-올

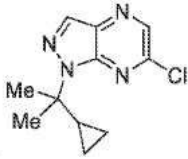


[0644]

[0645] MeCN(3mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(175mg, 1.132 mmol), 1,6-다이옥사스피로[2.5]옥탄(155mg, 1.359 mmol) 및 K₂CO₃(313mg, 2.265 mmol)의 혼합물을 90℃에서 2일 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 여과시키고, 여과액을 감압하에 증발시켜 조절의 생성물을 제공하였다. 이것을 Isco 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/Hex)에 의해 정제시켜, 4-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드

로-2H-피란-4-올인, 33mg의 정치시 결정화되는 무색 오일과, 4-((6-클로로-2H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-올인, 36mg의 정치 시 결정화되는 무색 오일을 제공하였다. NOE 분석은 구조적 배정을 확인하였다. LCMS m/z = 269, 270 [M+H]⁺.

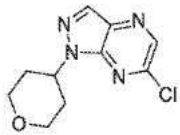
[0646] 제법 79. 6-클로로-1-(2-사이클로프로필프로판-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0647]

[0648] DCM(30 ml) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(1.35g, 8.78 mmol) 및 2-사이클로프로필프로판-2-올(440mg, 4.39 mmol)의 용액에 트라이플루오로메탄설폰산(658mg, 4.39 mmol)을 0°C에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 aq. NaHCO₃로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 진공 중 농축시키고, 잔사를 PE/EtOAc(9/1)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(320mg, 31 % 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.65-1.58 (m, 1H), 0.42-0.40 (m, 4H).

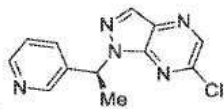
[0649] 제법 80. 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0650]

[0651] THF(10mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(200mg, 1.29 mmol), 테트라하이드로-2H-피란-4-올(197mg, 1.93 mmol) 및 PPh₃(506mg, 1.93 mmol)의 혼합물에 DIAD(390mg, 1.93 mmol)를 0°C에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 하룻밤 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/4)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(150mg, 49% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 239 [M+H]⁺.

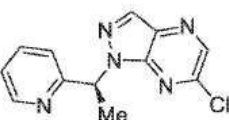
[0652] 제법 81. (S)-6-클로로-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0653]

[0654] THF(30mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(1.0g, 6.46 mmol), (R)-1-(피리딘-3-일)에탄-1-올(1.19g, 9.69 mmol) 및 PPh₃(2.54g, 9.69 mmol)의 혼합물에 DIAD(1.95g, 9.69 mmol)를 0°C에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/4)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(1.5g, 89 % 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 260 [M+H]⁺.

[0655] 제법 82. (S)-6-클로로-1-(1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진

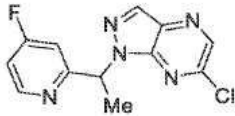


[0656]

[0657] THF(20mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(900mg, 5.82 mmol), (R)-1-(피리딘-2-일)에탄-1-올(859mg,

6.98 mmol) 및 PPh₃(2.28g, 8.73 mmol)의 혼합물에 DIAD(1.76g, 8.73 mmol)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/5)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(900mg, 59% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 260 [M+H]⁺.

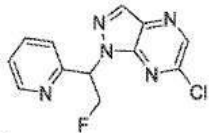
[0658] 제법 83. 6-클로로-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0659]

[0660] THF(10mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(200mg, 1.29 mmol), 1-(4-플루오로피리딘-2-일)에탄올(200mg, 1.40 mmol) 및 PPh₃(510mg, 1.94 mmol)의 혼합물에 DIAD(254mg, 1.94 mmol)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/10)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(120mg, 29% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 278 [M+H]⁺.

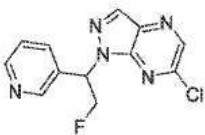
[0661] 제법 84. 6-클로로-1-(2-플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0662]

[0663] THF(10mL) 중 2-플루오로-1-(피리딘-2-일)에탄-1-올(제법 15, 400mg, 2.83 mmol), 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(437mg, 2.83 mmol) 및 PPh₃(1.11g, 4.24 mmol)의 혼합물에 DIAD(857mg, 4.24 mmol)를 서서히 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/1)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(400mg, 51%)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 278 [M+H]⁺.

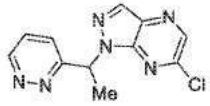
[0664] 제법 85. 6-클로로-1-(2-플루오로-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0665]

[0666] 톨루엔(5mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(120mg, 0.776 mmol), 2-플루오로-1-(피리딘-3-일)에탄-1-올(제법 16, 109mg, 0.776 mmol) 및 PPh₃(304mg, 1.16 mmol)의 혼합물에 DIAD(234mg, 1.16 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(2/1)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(180mg, 84% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 278 [M+H]⁺.

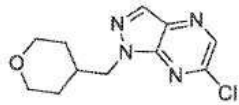
[0667] 제법 86. 6-클로로-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0668]

[0669] THF(10mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(850mg, 5.49 mmol), 1-(피리다진-3-일)에탄-1-올(681mg, 5.49 mmol) 및 PPh₃(2.15g, 8.23 mmol)의 혼합물에 DIAD(1.66g, 8.23 mmol)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/4)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(550mg, 38% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 261, 263 [M+H]⁺.

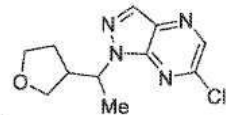
[0670] 제법 87. 6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0671]

[0672] THF(30mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(1.0g, 6.5 mmol), (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올(1.13g, 9.75 mmol) 및 PPh₃(2.56g, 9.75 mmol)의 혼합물에 DIAD(1.96g, 9.75 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이 반응물을 하룻밤 실온에서 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/3)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(1.57g, 95% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺.

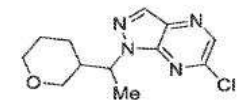
[0673] 제법 88. 6-클로로-1-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0674]

[0675] THF(10mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(200mg, 3.34 mmol), 1-(테트라하이드로퓨란-3-일)에탄올(400mg, 3.40 mmol) 및 PPh₃(1.02g, 3.88 mmol)의 혼합물에 DIAD(508mg, 3.88 mmol)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/10)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(240mg, 29% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺.

[0676] 제법 89. 6-클로로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진

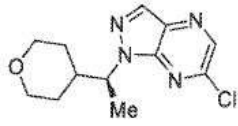


[0677]

[0678] THF(8mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(300mg, 1.94 mmol), PPh₃(760mg, 2.90 mmol) 및 1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)에탄-1-올(제법 12, 377mg, 2.90 mmol)의 혼합물에 DIAD(586mg, 2.90 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이 반응물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/4)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(323mg, 62% 수

을)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS $m/z = 267 [M+H]^+$.

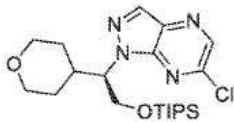
[0679] 제법 90. (S)-6-클로로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0680]

[0681] THF(10mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(250mg, 1.62 mmol), (R)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄-1-올(200mg, 1.70 mmol) 및 PPh_3 (636mg, 2.43 mmol)의 혼합물에 DIAD(422mg, 2.43 mmol)를 0°C에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/10)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(80mg, 19% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS $m/z = 267 [M+H]^+$.

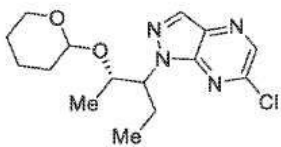
[0682] 제법 91. (R)-6-클로로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-2-((트리아이소프로필실릴)옥시)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0683]

[0684] 톨루엔(5mL) 중 (S)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-2-((트리아이소프로필실릴)옥시)에탄-1-올(제법 10, 700mg, 2.31 mmol), 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(357mg, 2.31 mmol) 및 PPh_3 (907mg, 3.46 mmol)의 혼합물에 DIAD(699mg, 3.46 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/1)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(700mg, 69% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS $m/z = 439 [M+H]^+$.

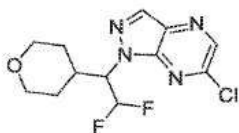
[0685] 제법 92. 6-클로로-1-((2S)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)펜탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0686]

[0687] THF(10mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(400mg, 2.59 mmol), (2S)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)펜탄-3-올(제법 6, 730mg, 3.88 mmol) 및 PPh_3 (784mg, 3.88 mmol)의 혼합물에 DIAD(1.02g, 3.88 mmol)를 0°C에서 적가방식으로 첨가하고, 이어서 이 반응물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/10)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(180mg, 21% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS $m/z = 241 [M-84+H]^+$.

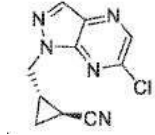
[0688] 제법 93. 6-클로로-1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0689]

[0690] THF(10mL) 중 2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄-1-올(제법 11, 200mg, 1.20 mmol), 테트라하이드로-2H-피란-4-올(185mg, 1.20 mmol) 및 PPh₃(471mg, 1.8 mmol)의 혼합물에 DIAD(363mg, 1.8 mmol)를 0 °C에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/4)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(250mg, 69% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 303 [M+H]⁺.

[0691] 제법 94. 트랜스-rac-2-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카보나이트릴



[0692]
[0693] 트랜스-라세미체

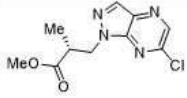
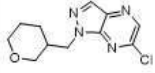
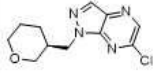
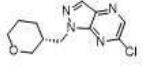
[0694] 톨루엔(10mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(794mg, 5.14 mmol), 트랜스-2-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카보나이트릴(500mg, 5.14 mmol) 및 PPh₃(1.61g, 6.16 mmol)의 혼합물에 DIAD(1.24g, 6.16 mmol)를 0 °C에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 80°C에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/4)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(400mg, 33% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 234 [M+H]⁺.

[0695] 제법 95 내지 182

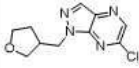
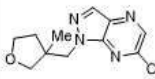
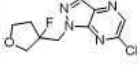
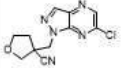
[0696] THF 중 표에 나타낸 바와 같은 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진, 6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 또는 6-클로로-3-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 3)(1 equiv.), 적절한 알코올(1.0 내지 3.0 equiv.) 및 PPh₃(1.5 내지 2.0 equiv.)의 혼합물에 DIAD(1.5 내지 2.0 equiv.)를 0°C에서 적가방식으로 첨가하고, 출발 물질이 소비될 때까지 반응물을 실온에서 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 제공하였다.

제법 번호	명칭/구조/알코올/데이터
6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 사용	
95	메틸 (R)-3-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)-2- 메틸프로파노에이트

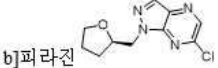
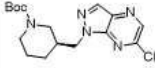
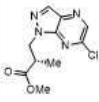
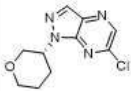
[0697]

	 <p>알코올: 메틸 (R)-3-하이드록시-2-메틸프로파노에이트 200mg, 40% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 255, 257 [M+H]⁺</p>
96	<p>6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄올 1.2g, 92% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺</p>
97 ^A	<p>(S)-6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (S)-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄올 501mg, 88% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺</p>
98	<p>(R)-6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄올 320mg, 65% 수율, 고체로서. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺</p>

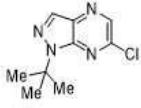
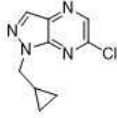
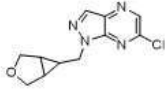
[0698]

<p>99</p>	<p>6-클로로-1-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (테트라하이드로퓨란-3-일)메탄올</p> <p>1.0g, 80% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 239 [M+H]⁺</p>
<p>100</p>	<p>6-클로로-1-((3-메틸테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (3-메틸테트라하이드로퓨란-3-일)메탄올</p> <p>300mg, 61% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺</p>
<p>101</p>	<p>6-클로로-1-((3-플루오로테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (3-플루오로테트라하이드로퓨란-3-일)메탄올</p> <p>150mg, 42% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 271 [M+H]⁺</p>
<p>102</p>	<p>3-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드로퓨란-3-카보나이트릴</p>  <p>알코올: 3-(하이드록시메틸)옥솔란-3-카보나이트릴</p>

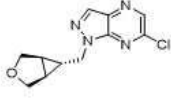
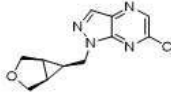
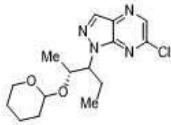
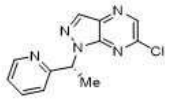
[0699]

	200mg, 78% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 264 [M+H] ⁺
103	<p>(R)-6-클로로-1-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-((테트라하이드로퓨란-2-일)메탄올</p> <p>200mg, 86% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 239 [M+H]⁺</p>
104	<p>tert-부틸 (S)-3-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트</p>  <p>알코올: tert-부틸 (S)-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트</p> <p>300mg, 52% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 352 [M+H]⁺</p>
105	<p>메틸 (S)-3-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)-2-메틸프로파노에이트</p>  <p>알코올: 메틸 (S)-3-하이드록시-2-메틸프로파노에이트</p> <p>100mg, 24% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 255 [M+H]⁺</p>
106	<p>(R)-6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p> 

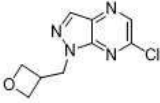
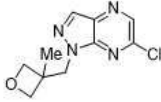
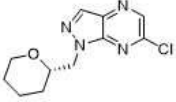
[0700]

	<p>알코올: (S)-테트라하이드로-2H-피란-3-올</p> <p>80mg, 51% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 239 [M+H]⁺</p>
107	<p>1-(tert-부틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 2-메틸프로판-2-올</p> <p>126mg, 60% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 211 [M+H]⁺</p>
108	<p>6-클로로-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 사이클로프로필메탄올</p> <p>100mg, 74% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 209 [M+H]⁺</p>
109 ^A	<p>1-((3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올</p> <p>200mg, 41% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 251 [M+H]⁺</p>
110	<p>1-(((1R,5S,6r)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>

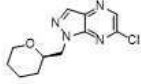
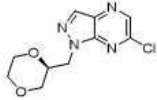
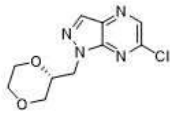
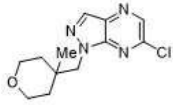
[0701]

	 <p>알코올: ((1R,5S,6r)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올 270mg, 84% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 251 [M+H]⁺</p>
111	<p>1-(((1R,5S,6s)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: ((1R,5S,6s)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올 280mg, 57% 수율, 황색 오일로서. LCMS m/z = 251 [M+H]⁺</p>
112	<p>6-클로로-1-((2R)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)펜탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (2R)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)펜탄-3-올(제법 7) 90mg, 42% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 241 [M+H]⁺</p>
113	<p>(R)-6-클로로-1-(1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p> 

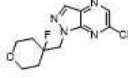
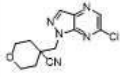
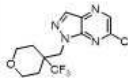
[0702]

	<p>알코올: (S)-1-(피리딘-2-일)에탄-1-올</p> <p>200mg, 59% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 260 [M+H]⁺</p>
114	<p>6-클로로-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (옥세탄-3-일)메탄올</p> <p>110mg, 75% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 225 [M+H]⁺</p>
115	<p>6-클로로-1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (3-메틸옥세탄-3-일)메탄올</p> <p>180mg, 77% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 239 [M+H]⁺</p>
116	<p>(S)-6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (S)-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)메탄올</p> <p>220mg, 67% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺</p>
117	<p>(R)-6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>

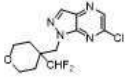
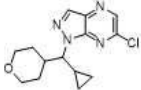
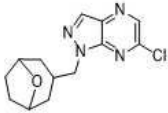
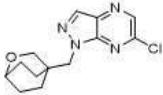
[0703]

	 <p>알코올: (R)-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메탄올</p> <p>300mg, 92% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺</p>
118	<p>(S)-1-((1,4-다이옥산-2-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (S)-((1,4-다이옥산-2-일)메탄올</p> <p>80mg, 19% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 255 [M+H]⁺</p>
119	<p>(R)-1-((1,4-다이옥산-2-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-((1,4-다이옥산-2-일)메탄올</p> <p>80mg, 19% 수율, 황색 오일로서. LCMS m/z = 255 [M+H]⁺</p>
120	<p>6-클로로-1-((4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올</p>

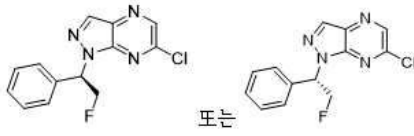
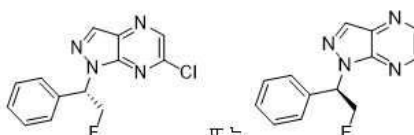
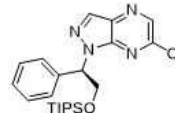
[0704]

	200mg, 25% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 267 [M+H] ⁺
121	<p>6-클로로-1-((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올</p> <p>150mg, 42% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 271 [M+H]⁺</p>
122	<p>4-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보나이트릴</p>  <p>알코올: 4-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보나이트릴</p> <p>400mg, 89% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 278 [M+H]⁺</p>
123 ^A	<p>6-클로로-1-((4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올</p> <p>60mg, 28% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 321 [M+H]⁺</p>
124 ^A	<p>6-클로로-1-((4-(다이플루오로메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>

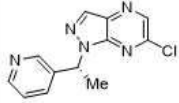
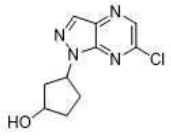
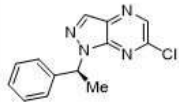
[0705]

	 <p>알코올: 4-(다이플루오로메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올 300mg, 36% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 303 [M+H]⁺</p>
125	<p>6-클로로-1-(사이클로프로필(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 사이클로프로필(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올 180mg, 64% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 293 [M+H]⁺</p>
126	<p>1-((8-옥사바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (8-옥사바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)메탄올 246mg, 57% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 279 [M+H]⁺</p>
127	<p>1-((2-옥사바이사이클로[2.2.2]옥탄-4-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p> 

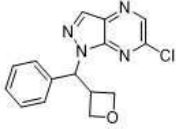
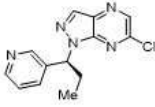
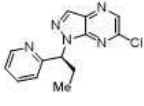
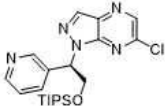
[0706]

	<p>알코올: (2-옥사바이사이클로[2.2.2]옥탄-4-일)메탄올</p> <p>150mg, 83% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 279 [M+H]⁺</p>
128	<p>(R)-6-클로로-1-(2-플루오로-1-페닐에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 또는 (S)-6-클로로-1-(2-플루오로-1-페닐에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p> <div style="text-align: center;">  <p>또는</p> </div> <p>알코올: 겨울상이성질체 1(제법 20 및 21)</p> <p>150mg, 54% 수율, 황색 오일로서. LCMS m/z = 277 [M+H]⁺</p>
129	<p>(S)-6-클로로-1-(2-플루오로-1-페닐에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 또는 (R)-6-클로로-1-(2-플루오로-1-페닐에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p> <div style="text-align: center;">  <p>또는</p> </div> <p>알코올: 겨울상이성질체 2(제법 20 및 21)</p> <p>150mg, 54% 수율, 황색 오일로서. LCMS m/z = 277 [M+H]⁺</p>
130	<p>(R)-6-클로로-1-(1-페닐-2-((트라이아이소프로필실릴)옥시)에틸)-1H- 피라졸로[3,4-b]피라진</p> <div style="text-align: center;">  </div>

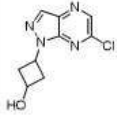
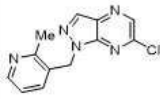
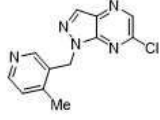
[0707]

	<p>알코올: (S)-1-페닐-2-((트라이아이소프로필실릴)옥시)에탄-1-올(제법 23)</p> <p>700mg, 53% 수율, 황색 고체로서.</p>
131	<p>(R)-6-클로로-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (S)-1-(피리딘-3-일)에탄-1-올</p> <p>200mg, 59% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 260 [M+H]⁺</p>
132	<p>3-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로펜탄-1-올</p>  <p>알코올: 사이클로펜탄-1,3-다이올</p> <p>200mg, 43% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 239 [M+H]⁺</p>
133	<p>(S)-6-클로로-1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-1-페닐에탄-1-올</p> <p>550mg, 66% 수율. LCMS m/z = 259 [M+H]⁺</p>
134	<p>6-클로로-1-(옥세탄-3-일(페닐)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>

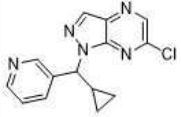
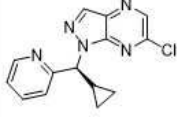
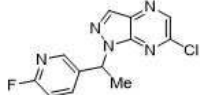
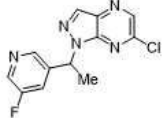
[0708]

	 <p>알코올: 옥세탄-3-일(페닐)메탄올(제법 22)</p> <p>300mg, 30% 수율. LCMS m/z = 301 [M+H]⁺</p>
135	<p>(S)-6-클로로-1-(1-(피리딘-3-일)프로필)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-1-(피리딘-3-일)프로판-1-올</p> <p>120mg, 44% 수율, 황색 오일 로서. LCMS m/z = 274 [M+H]⁺</p>
136	<p>(S)-6-클로로-1-(1-(피리딘-2-일)프로필)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-1-(피리딘-2-일)프로판-1-올</p> <p>200mg, 56% 수율, 황색 오일 로서. LCMS m/z = 274 [M+H]⁺</p>
137 ^A	<p>(R)-6-클로로-1-(1-(피리딘-3-일)-2-((트라이아이소프로필실릴)옥시)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p> 

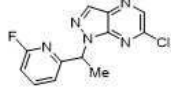
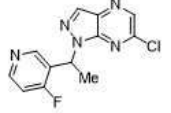
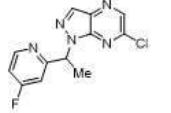
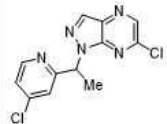
[0709]

	<p>알코올: (S)-1-(피리딘-3-일)-2-((트라이아이소프로필실릴)옥시)에탄-1-올(제법 26)</p> <p>600mg, 59% 수율, 황색 오일로서. LCMS m/z = 432 [M+H]⁺</p>
138	<p>3-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로부탄-1-올</p>  <p>알코올: 사이클로부탄-1,3-다이올</p> <p>135mg, 47% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 225 [M+H]⁺</p>
139	<p>6-클로로-1-((2-메틸피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (2-메틸피리딘-3-일)메탄올</p> <p>300mg, 71% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 260 [M+H]⁺</p>
140	<p>6-클로로-1-((4-메틸피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (4-메틸피리딘-3-일)메탄올</p> <p>260mg, 77% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 260 [M+H]⁺</p>
141	<p>6-클로로-1-(사이클로프로필(피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>

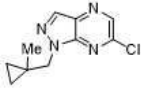
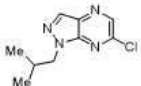
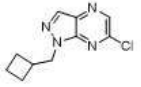
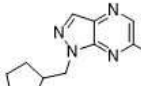
[0710]

	 <p>알코올: 사이클로프로필(피리딘-3-일)메탄올</p> <p>250mg, 47% 수율, 황색 오일로서. LCMS m/z = 286 [M+H]⁺</p>
142	<p>(S)-6-클로로-1-(사이클로프로필(피리딘-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-사이클로프로필(피리딘-2-일)메탄올 염산염</p> <p>50mg, 16% 수율, 황색 오일로서. LCMS m/z = 286 [M+H]⁺</p>
143	<p>6-클로로-1-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 1-(6-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올</p> <p>450mg, 83% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 278 [M+H]⁺</p>
144	<p>6-클로로-1-(1-(5-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 1-(5-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올</p>

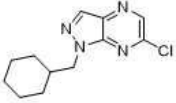
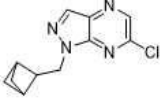
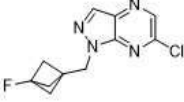
[0711]

	120mg, 55% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 278 [M+H] ⁺
145	<p>6-클로로-1-(1-(6-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 1-(6-플루오로피리딘-2-일)에탄-1-올</p> <p>560mg, 78% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 278 [M+H]⁺</p>
146	<p>6-클로로-1-(1-(4-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 1-(4-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-올(제법 18)</p> <p>70mg, 36% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 278 [M+H]⁺</p>
147	<p>6-클로로-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 1-(4-플루오로피리딘-2-일)에탄-1-올(제법 19)</p> <p>210mg, 53% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 278 [M+H]⁺</p>
148	<p>6-클로로-1-(1-(4-클로로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p> 

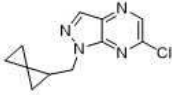
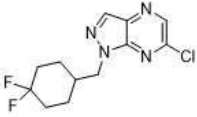
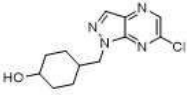
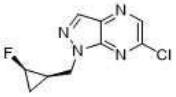
[0712]

	<p>알코올: 1-(4-클로로피리딘-2-일)에탄-1-올</p> <p>320mg, 37% 수율. LCMS m/z = 294 [M+H]⁺</p>
149	<p>6-클로로-1-((1-메틸사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (1-메틸사이클로프로필)메탄올</p> <p>130mg, 90% 수율, 황색 오일 로서. LCMS m/z = 223 [M+H]⁺</p>
150	<p>6-클로로-1-아이소부틸-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 2-메틸프로판-1-올</p> <p>150mg, 55% 수율. LCMS m/z = 211 [M+H]⁺</p>
151	<p>6-클로로-1-(사이클로부틸메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 사이클로부틸메탄올</p> <p>150mg, 52% 수율. LCMS m/z = 223 [M+H]⁺</p>
152	<p>6-클로로-1-(사이클로펜틸메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p> 

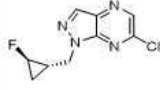
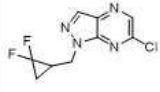
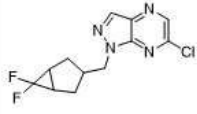
[0713]

	<p>알코올: 사이클로헥실메탄올</p> <p>170mg, 56% 수율. LCMS m/z = 237 [M+H]⁺</p>
153	<p>6-클로로-1-(사이클로헥실메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 사이클로헥실메탄올</p> <p>160mg, 50% 수율. LCMS m/z = 251 [M+H]⁺</p>
154	<p>1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메탄올</p> <p>180mg, 59% 수율. LCMS m/z = 235 [M+H]⁺</p>
155	<p>6-클로로-1-((3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄올</p> <p>88mg, 53% 수율, 황색 고체로서. LCMS m/z = 253 [M+H]⁺</p>
156	<p>6-클로로-1-(스피로[2.2]펜탄-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>

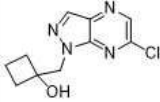
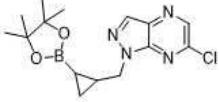
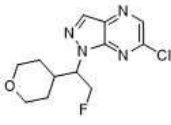
[0714]

	 <p>알코올: 스피로[2.2]펜탄-1-일 메탄올</p> <p>520mg, 85% 수율, 무색 오일 로서. LCMS m/z = 235 [M+H]⁺</p>
157	<p>6-클로로-1-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 4,4-다이플루오로사이클로헥실메탄올</p> <p>120mg, 42% 수율. LCMS m/z = 287 [M+H]⁺</p>
158	<p>4-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로헥산-1-올</p>  <p>알코올: 4-(하이드록시메틸)사이클로헥산-1-올</p> <p>600mg, 87% 수율. LCMS m/z = 267 [M+H]⁺</p>
159	<p>시스-Rac-6-클로로-1-((2-플루오로사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>시스-라세미체</p>

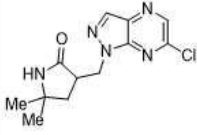
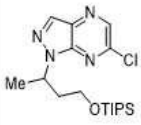
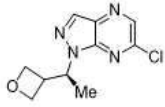
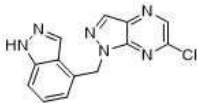
[0715]

	<p>알코올: 시스-<i>rac</i>-(2-플루오로사이클로프로필)메탄올</p> <p>150mg, 61% 수율. LCMS $m/z = 227 [M+H]^+$</p>
160	<p>트랜스-<i>rac</i>-6-클로로-1-((2-플루오로사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-<i>b</i>]피라진</p>  <p>트랜스-라세미체</p> <p>알코올: 트랜스-<i>rac</i>-(2-플루오로사이클로프로필)메탄올</p> <p>490mg, 83% 수율, 무색 오일 로서. LCMS $m/z = 227 [M+H]^+$</p>
161	<p>6-클로로-1-((2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-<i>b</i>]피라진</p>  <p>알코올: (2,2-다이플루오로사이클로프로필)메탄올</p> <p>125mg, 27% 수율, 황색 고체 로서. LCMS $m/z = 245 [M+H]^+$</p>
162 ^A	<p>6-클로로-1-((6,6-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-<i>b</i>]피라진</p>  <p>알코올: (6,6-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메탄올</p> <p>260mg, 91% 수율, 백색 고체 로서. LCMS $m/z = 285 [M+H]^+$</p>

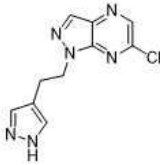
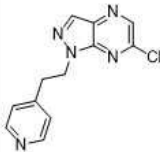
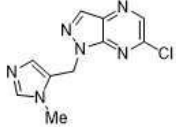
[0716]

<p>163^A</p>	<p>1-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로부탄-1-올</p>  <p>알코올: 1-(하이드록시메틸)사이클로부탄-1-올</p> <p>180mg, 75%, 백색 고체로서. LCMS m/z = 239 [M+H]⁺</p>
<p>164</p>	<p>6-클로로-1-((2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로프로필)메탄올(제법 27)</p> <p>80mg, 23%, 황색 고체로서. LCMS m/z = 335 [M+H]⁺</p>
<p>165^A</p>	<p>6-클로로-1-(2-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 2-플루오로-1-(옥산-4-일)에탄-1-올</p> <p>900mg, 59%, 황색 오일로서. LCMS m/z = 285 [M+H]⁺</p>
<p>166^A</p>	<p>3-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)-5,5-다이메틸피롤리딘-2-온</p>

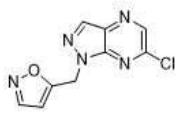
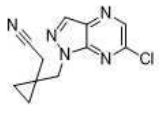
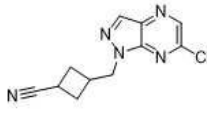
[0717]

	 <p>알코올: 3-(하이드록시메틸)-5,5-다이메틸피롤리딘-2-온(제법 29) 300mg, 38%, 황색 고체로서. LCMS m/z = 280 [M+H]⁺</p>
167	<p>6-클로로-1-(4-((트라이아이소프로필실릴)옥시)부탄-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 4-((트라이아이소프로필실릴)옥시)부탄-2-올(제법 24) 300mg, 39% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 383 [M+H]⁺</p>
168	<p>(S)-6-클로로-1-(1-(옥세탄-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-1-(옥세탄-3-일)에탄-1-올 320mg, 77%, 황색 오일로서. LCMS m/z = 239 [M+H]⁺</p>
169	<p>1-((1H-인다졸-4-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (1H-인다졸-4-일)메탄올</p>

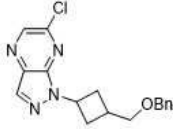
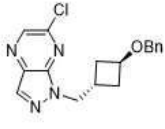
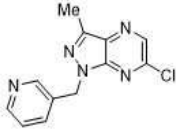
[0718]

	150mg, 39%, 황색 고체로서. LCMS m/z = 285 [M+H] ⁺
170	<p>1-(2-(1H-피라졸-4-일)에틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 2-(1H-피라졸-4-일)에탄-1-올</p> <p>300mg, 97%, 황색 고체로서. LCMS m/z = 249 [M+H]⁺</p>
171 ^A	<p>6-클로로-1-(2-(피리딘-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 2-(피리딘-4-일)에탄-1-올</p> <p>300mg, 71%, 황색 오일로서. LCMS m/z = 260 [M+H]⁺</p>
172 ^A	<p>6-클로로-1-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올</p> <p>257mg, 58% 황색 오일로서. LCMS m/z = 249 [M+H]⁺</p>

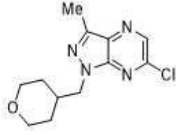
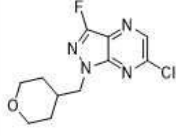
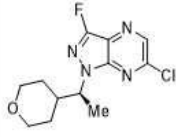
[0719]

<p>173</p>	<p>5-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)아이소옥사졸</p>  <p>알코올: (아이소옥사졸-5-일)메탄올</p> <p>65mg, 21%. LCMS m/z = 236 [M+H]⁺</p>
<p>174^A</p>	<p>2-(1-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로필)아세트나이트릴</p>  <p>알코올: 2-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)아세트나이트릴</p> <p>90mg, 14%, 고체로서. LCMS m/z = 248 [M+H]⁺</p>
<p>175^A</p>	<p>3-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로부탄-1-카보나이트릴</p>  <p>알코올: 3-(하이드록시메틸)사이클로부탄-1-카보나이트릴</p> <p>280mg, 84%, 황색 오일로서. LCMS m/z = 248 [M+H]⁺</p>
<p>176^A</p>	<p>1-(3-((벤질옥시)메틸)사이클로부틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>

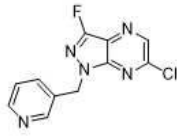
[0720]

	 <p>알코올: 3-((벤질 옥시)메틸)사이클로부탄-1-올</p> <p>460mg, 53%, 황색 고체로서. LCMS m/z = 329 [M+H]⁺</p>
177A	<p>1-(((1r,3r)-3-(벤질 옥시)사이클로부틸)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>알코올: 트랜스-3-(벤질 옥시)사이클로부틸)메탄올</p> <p>450mg, 58%, 황색 고체로서. LCMS m/z = 329 [M+H]⁺</p>
6-클로로-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 사용	
178	<p>6-클로로-3-메틸-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: 피리딘-3-일메탄올</p> <p>450mg, 58% 수율. LCMS m/z = 260 [M+H]⁺</p>
179	<p>6-클로로-3-메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>

[0721]

	 <p>알코올: (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올 580mg, 92% 수율. LCMS m/z = 267 [M+H]⁺</p>
6-클로로-3-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 3) 사용	
180	<p>6-클로로-3-플루오로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올 100mg, 64% 수율. LCMS m/z = 271 [M+H]⁺</p>
181 ^A	<p>(S)-6-클로로-3-플루오로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (R)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄-1-올 1.38g, 60% 수율, 백색 고체로서. LCMS m/z = 285 [M+H]⁺</p>

[0722]

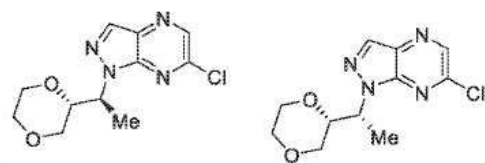
182 ^A	<p>6-클로로-3-플루오로-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진</p>  <p>알코올: (피리딘-3-일)메탄올 80mg, 35% 수율. LCMS m/z = 264 [M+H]⁺</p>
------------------	---

[0723]

A-톨루엔이 용매였고, 모든 출발 물질이 소비될 때까지 반응물을 80℃에서 교반하였다.

[0724]

제법 183 및 184. 트랜스-*rac*-1-(1-(1,4-다이옥산-2-일)에틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 및 시스-*rac*-1-(1-(1,4-다이옥산-2-일)에틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0725]

[0726]

트랜스-라세미체 및 시스-라세미체

[0727]

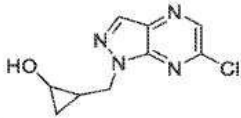
DEAD(783mg, 4.5 mmol)를 THF(10mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(540mg, 3.5 mmol), 1-(1,4-다이옥산-2-일)에탄-1-올(400mg, 3.0 mmol) 및 PPh₃(917mg, 3.5 mmol)의 병행 용액에 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물

을 20℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 반응중지시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(PE:EtOAc= 4:1)에 의해 정제시켜 다음을 제공하였다:

[0728] 생성물 1: 트랜스-*rac*-1-(1-(1,4-다이옥산-2-일)에틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-*b*]피라진 또는 시스-*rac*-1-(1-(1,4-다이옥산-2-일)에틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-*b*]피라진(90mg, 11% 수율)

[0729] 생성물 2: 시스-*rac*-1-(1-(1,4-다이옥산-2-일)에틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-*b*]피라진 또는 트랜스-*rac*-1-(1-(1,4-다이옥산-2-일)에틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-*b*]피라진(230mg, 29% 수율). LCMS *m/z* = 269, 271 [M+H]⁺.

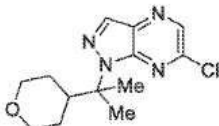
[0730] 제법 185. 2-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-*b*]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-올



[0731]

[0732] AcOH (2mL) 중 6-클로로-1-((2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-*b*]피라진(제법 164, 80mg, 0.239 mmol)의 용액에 0℃에서 H₂O₂(30 wt%, 1mL)를 첨가하고, 이 반응물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 EtOAc/PE(1/5)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(20mg, 37% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS *m/z* = 225 [M+H]⁺.

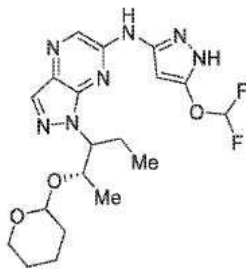
[0733] 제법 186. 6-클로로-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)프로판-2-일)-1H-피라졸로[3,4-*b*]피라진



[0734]

[0735] DCM(15mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-*b*]피라진(426mg, 2.76 mmol) 및 2-(옥산-4-일)프로판-2-올(200mg, 1.38 mmol)의 용액에 트라이플루오로메탄설포산(621mg, 4.14 mmol)을 0℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 sat. aq. NaHCO₃로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 진공 중 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(10/1)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(70mg, 18% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS *m/z* = 281 [M+H]⁺.

[0736] 제법 187. N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((2S)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)펜탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-*b*]피라진-6-아민

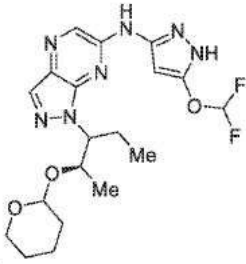


[0737]

[0738] 다이옥산(5.0mL) 중 6-클로로-1-((2S)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)펜탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-*b*]피라진(제법 92, 180mg, 0.554 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(124mg, 0.831 mmol), BrettPhos Pd G4(19.5mg, 20 μmol) 및 KOAc(163mg, 1.66 mmol)의 혼합물을 90℃에서 하룻밤 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE(1/1)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(90mg, 37% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

LCMS $m/z = 438 [M+H]^+$.

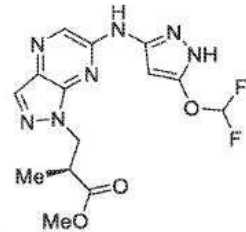
[0739] 제법 188. N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((2R)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)펜탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



[0740]

[0741] 표제의 화합물은 6-클로로-1-((2R)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)펜탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 112) 및 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민으로부터, 제법 187에 기재된 절차 후에, 80mg, 66% 수율로 얻었다. LCMS $m/z = 438 [M+H]^+$.

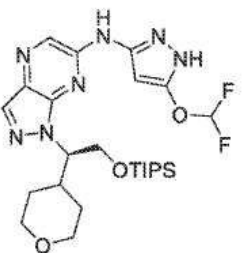
[0742] 제법 189. 메틸 (S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)-2-메틸프로파노에이트



[0743]

[0744] 표제의 화합물은, 제법 187에 기재된 절차에 따라서 메틸 (S)-3-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)-2-메틸프로파노에이트(제법 105) 및 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민으로부터 황색 오일, 70mg, 48% 수율로서 얻었다. LCMS $m/z = 368 [M+H]^+$.

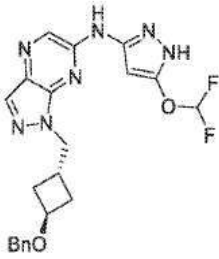
[0745] 제법 190. (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-2-((트라이아이소프로필실릴)옥시)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



[0746]

[0747] 다이옥산(8mL) 중 (R)-6-클로로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-2-((트라이아이소프로필실릴)옥시)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 91, 600mg, 1.36 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(243mg, 1.63 mmol), KOAc(400mg, 4.08 mmol) 및 BrettPhos Pd G4(100mg, 0.11 mmol)의 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 EtOAc/PE(2/1)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(600mg, 80% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS $m/z = 552 [M+H]^+$.

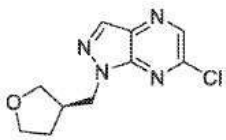
[0748] 제법 191. 1-(((1r,3r)-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



[0749]

[0750] 다이옥산(10mL) 중 의1-((트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 177, 400mg, 1.21 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(216mg, 1.45 mmol), t-BuXPhos Pd G3(96.6mg, 12.1 μmol) 및 KOAc(355mg, 3.62 mmol) 혼합물을 100℃에서 하룻밤 N₂ 하에 교반하였다. 냉각된 혼합물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 EtOAc/PE(1/1)로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(350mg, 65% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 442 [M+H]⁺.

[0751] 제법 192. (R)-6-클로로-1-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진



[0752]

[0753] DIAD(471mg, 2.33 mmol)를 THF(10mL) 중 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(300mg, 1.94 mmol), R)-((테트라하이드로퓨란-3-일)메탄올(198mg, 1.94 mmol) 및 PPh₃(611mg, 2.33 mmol)의 빙랭 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 서서히 가온시키고, 5℃에 도달했을 때 반응이 완결되었다. 이 반응 혼합물을 진공 중 건조상태로 농축시키고, 잔사를 Isco 크로마토그래피(0-40% EtOAc/Hex)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 점성의 무색 오일로서 제공하였다(381mg, 82%). LCMS m/z = 239 [M+H]⁺.

[0754] 바람직한 실시예

[0755] 실시예 1

[0756] (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민

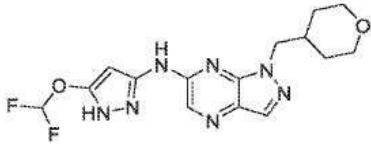


[0757]

[0758] 다이옥산(15mL) 중 (S)-6-클로로-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 81, 600mg, 2.4 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(413mg, 2.77 mmol), Pd₂(dba)₃(423mg, 0.46 mmol), tBuXPhos(196mg, 0.46 mmol) 및 KOAc(453mg, 4.62 mmol)의 혼합물을 N₂(x3)로 탈기시키고, 이어서 100℃에서 하룻밤 N₂ 하에 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(SiO₂; 50% EtOAc/PE)에 의해 이어서 분취-HPLC-1에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서(168mg, 18%) 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.29 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.65-6.60 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 1.92 (d, 3H).

[0759] 실시예 2

[0760] N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민

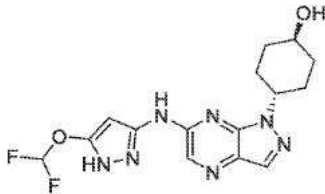


[0761]

[0762] 다이옥산(15mL) 중 6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 87, 780mg, 3.09 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(554mg, 3.72 mmol), tBuXphos Pd G3(150mg, 0.19 mmol) 및 KOAc(892mg, 9.08 mmol)의 혼합물을 90°C에서 6시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 건조상태로 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC-4에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(361.4mg, 32%). LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.21 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.98 (d, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.29-3.16 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 1H), 1.46-1.29 (m, 4H).

[0763] 실시예 3

[0764] (1r,4r)-4-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥산-1-올

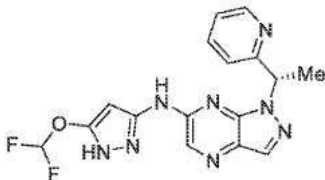


[0765]

[0766] 다이옥산(1mL) 중 (1r,4r)-4-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥산-1-올(제법 67, 45mg, 0.178 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(29mg, 0.196 mmol), ^tBuBrettPhos Pd G3(7.61mg, 8.9 mmol) 및 KOAc(52mg, 0.534 mmol)의 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조상태로 증발시키고, 잔사를 잔사를 DMSO에 용해시키고, 여과시키고, 역상 Isco(0 내지 80% MeCN/H₂O (+ 0.1% TFA)에 의해 정제시켰다. 적절한 분획을 NaHCO₃로 처리하고, 10% MeOH/DCM(4x)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 진공 중 건조상태로 증발시켜 표제의 화합물을 담황색 고체로서 제공하였다(21.3mg, 33%). LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.95-4.82 (m, 1H), 4.69 (d, 1H), 3.61-3.49 (m, 1H), 2.07-1.84 (m, 6H), 1.56-1.41 (m, 2H).

[0767] 실시예 4

[0768] (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



[0769]

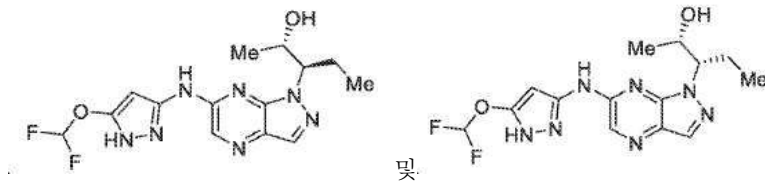
[0770] 다이옥산(10mL) 중 (S)-6-클로로-1-(1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 82, 980mg, 3.77 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(562mg, 3.77 mmol), t-BuXPhos Pd G4(100mg, 0.126 mmol) 및 KOAc(1.10g, 11.3 mmol)의 혼합물을 100°C에서 하룻밤 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 진공 중 농축시켜, 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 4:1 EtOAc/PE)에 의해, 이어서 분취-HPLC-1에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서 제공하였다(205mg, 14%). LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ : 8.55 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 1.95 (d, 3H).

[0771] 실시예 5 및 6

[0772] (2S,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)펜탄-2-올 및 (2S,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)펜탄-2-올

[0773]



[0774] TFA(200mg, 2.06 mmol)를 DCM(20mL) 중 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((2S)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)펜탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(제법 187, 90mg, 0.205 mmol)의 혼합물에 0℃에서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 5시간 동안 25℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 건조상태로 증발시키고, 잔사를 분취-HPLC-1에 의해 정제시키고 나서 카이럴-SFC(DaiceI IC 20x250 mm, 10 mm; CO₂ 중 40% MeOH(+0.2% MeOH/NH₃))에 의해 추가로 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다.

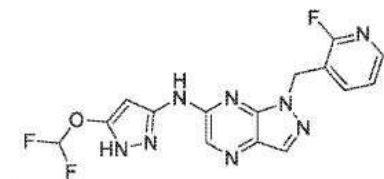
[0775] 피크 1, 실시예 5, (2S,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)펜탄-2-올 또는 (2S,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)펜탄-2-올(17.8mg): LCMS m/z = 354 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.19 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 2H), 0.79 (d, 3H), 0.61 (t, 3H).

[0776] 피크 2, 실시예 6, (2S,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)펜탄-2-올 또는 (2S,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)펜탄-2-올(6.4mg): LCMS m/z = 354 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.23 (br s, 1H), 10.92 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.80-4.60 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 0.59 (t, 3H).

[0777] 실시예 7

[0778] N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((2-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민

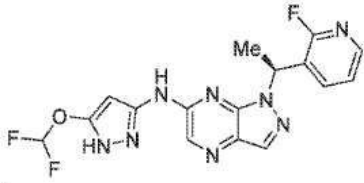
[0779]



[0780] 다이옥산(1mL) 중 6-클로로-1-((2-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 36, 65mg, 0.247 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(40mg, 0.271 mmol), ^tBuBrettPhos Pd G3(10.5mg, 12 mmol) 및 KOAc(73mg, 0.740 mmol)의 혼합물을 80℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조상태로 증발시키고, 잔사를 DMSO에 용해시키고, 여과시키고, 역상 Isco(0 내지 80% MeCN/H₂O (+ 0.1% TFA))로 정제시켰다. 적절한 분획을 NaHCO₃로 처리하고, 10% MeOH/DCM(4x)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 진공 중 건조 상태로 증발시켜 표제의 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다(33mg, 36%). LCMS m/z = 376 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.27 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.47-7.12 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.83 (s, 2H).

[0781] 실시예 8

[0782] (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



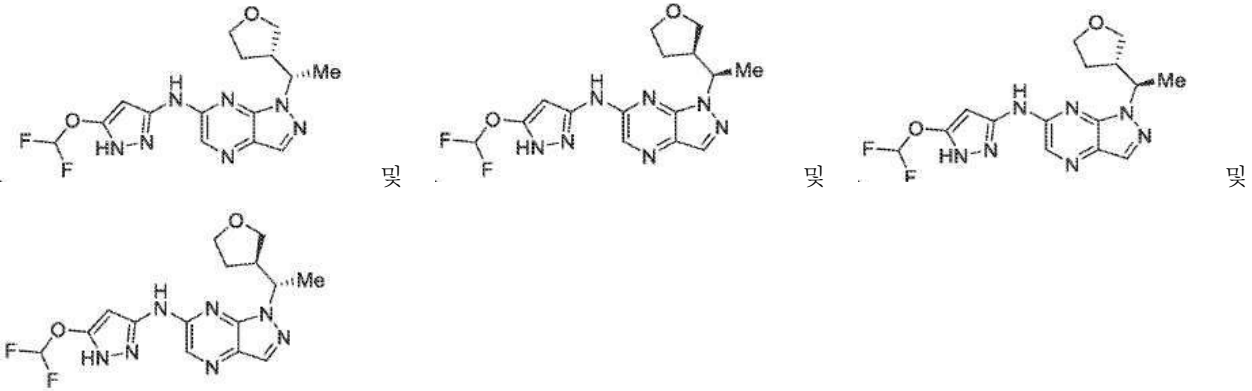
[0783]

[0784] 다이옥산(1mL) 중 (S)-6-클로로-1-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 31, 73mg, 0.263 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(43mg, 0.289 mmol), ^tBuBrettPhos Pd G3(11mg, 13 mmol) 및 KOAc(77mg, 0.789 mmol)의 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조상태로 증발시키고, 잔사를 잔사를 DMSO에 용해시키고, 여과시키고, 역상 Isco(0 내지 80% MeCN/H₂O(+ 0.1% TFA))로 정제시켰다. 적절한 분획을 NaHCO₃로 처리하고, 10% MeOH/DCM(4x)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공 중 건조상태로 증발시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서 제공하였다(26mg, 30%). LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.24 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 7.47-7.12 (m, 2H), 6.65 (q, 1H), 5.95 (d, 1H), 1.89 (d, 3H).

[0785] 실시예 9, 10, 11 및 12

[0786] N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((S)-테트라하이드로퓨란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((S)-테트라하이드로퓨란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민

[0787]



[0788] 파트 1. 다이옥산(5mL) 중 6-클로로-1-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 88, 240mg, 0.94 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(212mg, 1.42 mmol), BrettPhos Pd G4(40mg, 0.42 mmol) 및 KOAc(280mg, 1.42 mmol)의 혼합물을 90°C에서 하룻밤 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 진공 중 건조상태로 농축시키고, 잔사를 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(50% EtOAc/PE)에 이어서 분취-HPLC-1에 의해 정제시켜 다음을 제공하였다:

[0789] 황색 고체로서 중간체 피크 1(100mg, 29%) 및 중간체 피크 2(130mg, 37%).

[0790] 파트 2. 파트 1로부터의 중간체 피크 1을 분취-SFC(DaiceI OD; 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 40% MeOH(0.2% MeOH/NH₃))에 의해 정제시켜 다음을 제공하였다:

[0791] 피크 1, 실시예 9, N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((S)-테트라하이드로퓨란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-

((R)-1-((S)-테트라하이드로피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((R)-테트라하이드로피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(30.5mg); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (br s, 1H), 10.93 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.15-5.05 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.67-3.51 (m, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 1.53-1.38 (m, 5H).

[0792] 피크 2, 실시예 10, N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((R)-테트라하이드로피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((S)-테트라하이드로피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((S)-테트라하이드로피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((R)-테트라하이드로피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(29.6mg); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (br s, 1H), 10.93 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.15-5.05 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.67-3.51 (m, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 1.53-1.38 (m, 5H).

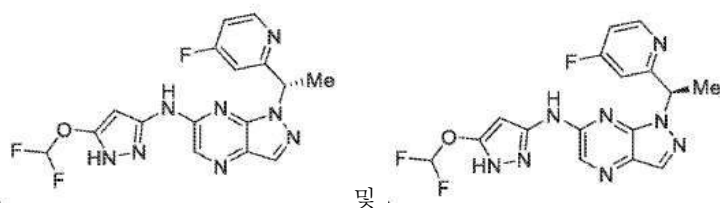
[0793] 파트 3. 파트 1로부터의 중간체 피크 2를 분취-SFC(Daicel OZ; 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 30% MeOH(0.2% MeOH/NH₃))에 의해 정제시켜 다음을 제공하였다:

[0794] 피크 3, 실시예 11, N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((S)-테트라하이드로피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((R)-테트라하이드로피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((S)-테트라하이드로피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((R)-테트라하이드로피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(45.4mg); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.35-11.90 (br s, 1H), 11.05-10.65 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.50 (d, 3H).

[0795] 피크 4, 실시예 12, N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((R)-테트라하이드로피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((S)-테트라하이드로피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((S)-테트라하이드로피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((R)-테트라하이드로피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(48.1mg); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.35-11.90 (br, 1H), 11.05-10.65 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.50 (d, 3H).

[0796] 실시예 13 및 14

[0797] (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



[0798]

[0799] 다이옥산(5mL) 중 6-클로로-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 147, 120mg, 0.43 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(96mg, 0.64 mmol), BrettPhos Pd G4(20mg, 0.021 mmol) 및 KOAc(127mg, 1.30 mmol)의 혼합물을 90°C에서 하룻밤 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 rt로 냉각시키

고, 진공 중 건조상태로 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 50% EtOAc/PE)에 이어서 분취-HPLC-1에 의해 정제시켜 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 황색 고체로서 제공하였다(60mg, 35%). 라세미체를 카이럴 분취-SFC(DaiceI OX 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 35% MeOH(0.2% MeOH/NH₃))에 의해 분리시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다.

[0800] 피크 1, 실시예 13, (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(8.8mg, 5%). LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.80-11.40 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.62-6.59 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 1.89 (d, 3H).

[0801] 피크 2, 실시예 14, (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(8.3mg, 5%). LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.24 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.62-6.59 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 1.89 (d, 3H).

[0802] 실시예 15 및 16

[0803] (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민

[0804] 

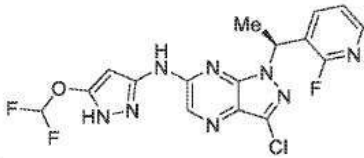
[0805] 다이옥산(5mL) 중 6-클로로-1-(2-플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 84, 400mg, 1.44 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(256mg, 1.72 mmol), KOAc(422mg, 4.31 mmol) 및 BrettPhos Pd G4(80mg)의 혼합물을 90℃로 2시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 3:1 EtOAc/PE)에 의해 정제시켜 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(100mg, 18%)을 제공하였으며, 이것을 카이럴-SFC(DaiceI AD-H, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 30% MeOH)에 의해 분리시켜 다음을 제공하였다:

[0806] 피크 1, 실시예 15, (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 백색 고체(20.2mg, 3%): LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.36 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.50-5.34 (m, 2H).

[0807] 피크 2, 실시예 16, (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 백색 고체(13.2mg, 2%): LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.36 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 5.85-5.83 (m, 1H), 5.48-5.30 (m, 2H).

[0808] 실시예 17

[0809] (S)-3-클로로-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



[0810]

[0811]

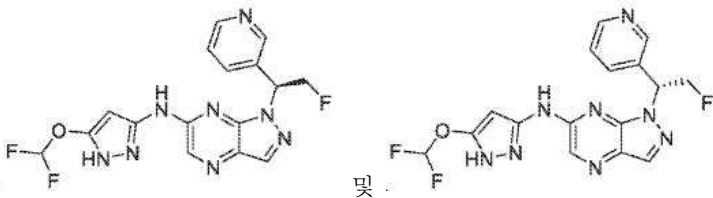
다이옥산(1mL) 중 (S)-3,6-다이클로로-1-(1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 63, 89mg, 0.285 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(47mg, 0.314 mmol), ^tBuBrettPhos Pd G3(12mg, 14 mmol) 및 KOAc(84mg, 0.855 mmol)의 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조상태로 증발시키고, 잔사를 DCM에 용해시키고, 여과시키고, Isco(0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 담황색 고체로서 제공하였다(46.4mg, 38%). LCMS m/z = 425 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.31 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.04-7.93 (m, 1H), 7.50-7.11 (m, 2H), 6.67 (q, 1H), 5.99 (d, 1H), 1.87 (d, 3H).

[0812]

실시예 18 및 19

[0813]

(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



[0814]

[0815]

다이옥산(5mL) 중 6-클로로-1-(2-플루오로-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 85, 180mg, 0.65 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(115mg, 0.78 mmol), KOAc(190mg, 1.94 mmol) 및 BrettPhos Pd G4(40mg)의 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공 중 건조상태로 농축시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 3:1 EtOAc/PE)에 이어서 분취-HPLC-1에 의해 정제시켜 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(~100mg)을 제공하였다. 이것을 카이럴 분취-SFC(Daicel AD, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 35% MeOH(0.2% MeOH/NH₃))에 의해 분리시켜 표제의 화합물을 제공하였다.

[0816]

피크 1, 실시예 18, (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(25.9mg, 10%): LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.34 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53-8.50 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 5.90-5.87 (m, 1H), 5.39-5.05 (m, 2H).

[0817]

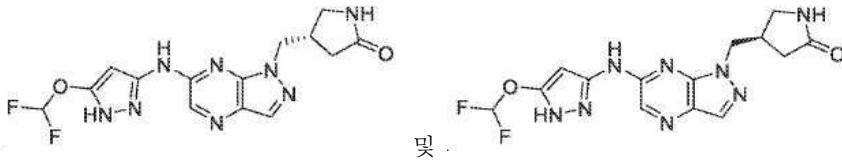
피크 2, 실시예 19, (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(30.7mg, 12%): LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.50-11.90 (br, 1H), 11.30-10.85 (br, 1H), 8.72-8.70 (m, 1H), 8.53-8.51 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.41-5.05 (m, 2H).

[0818]

실시예 20 및 21

[0819]

(S)-4-(((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)피롤리딘-2-온 및 (R)-4-(((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)피롤리딘-2-온



[0820]

[0821]

다이옥산(2mL) 중 4-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)피롤리딘-2-온(제법 64, 152mg, 0.60 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(99mg, 0.66 mmol), KOAc(178mg, 1.81 mmol) 및 BrettPhos Pd G4(26mg)의 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 5% MeOH/DCM으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 진공 중 건조상태로 농축시키고, 잔사를 Isco 크로마토그래피(SiO₂, 0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제시켜 4-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)피롤리딘-2-온(89mg, 40%)을 제공하였다. 라세미체를 카이럴 분취-SFC(Daicel AD, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 40% MeOH(0.2% MeOH/NH₃))에 의해 분리시켜 표제의 화합물을 제공하였다.

[0822]

피크 1, 실시예 20. (S)-4-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)피롤리딘-2-온 또는 (R)-4-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)피롤리딘-2-온 (황색 고체, 30.5mg, 68%); LCMS m/z = 365 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.64-11.74 (br s, 1H), 11.74-10.38 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.53 (dd, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H).

[0823]

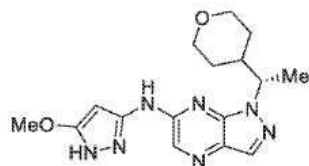
피크 2, 실시예 21, (R)-4-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)피롤리딘-2-온 또는 (S)-4-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)피롤리딘-2-온 (황색 고체, 33.2mg, 74%); LCMS m/z = 365 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.35 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.53 (dd, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H).

[0824]

실시예 22

[0825]

(S)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



[0826]

[0827]

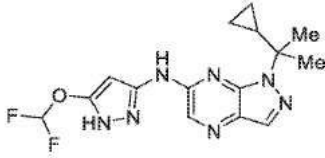
다이옥산(10mL) 중 (S)-6-클로로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 90, 350mg, 1.31 mmol), 5-메톡시-1H-피라졸-3-아민 염산염(294mg, 1.97 mmol), BrettPhos Pd G4(20mg, 0.21 mmol) 및 KOAc(643mg, 6.56 mmol)의 혼합물을 90°C에서 하룻밤 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 진공 중 건조상태로 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 50% EtOAc/PE)에 이어서 분취-HPLC-1에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(116mg, 25%). LCMS m/z = 344 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.10-11.60 (m, 1H), 10.59 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.40-1.25 (m, 1H), 1.25-1.11 (m, 1H), 0.93-0.85 (m, 1H).

[0828]

실시예 23

[0829]

1-(2-사이클로프로필프로판-2-일)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



[0830]

[0831] 다이옥산(2mL) 중 6-클로로-1-(2-사이클로프로필프로판-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 79, 100mg, 0.422 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(62.9mg, 0.422 mmol), BrettPhos Pd G4(64.6mg, 0.042 mmol) 및 KOAc(123mg, 1.26 mmol)의 혼합물을 N₂(x3)로 탈기시키고, 90℃에서 3시간 동안 N₂ 하에 가열하였다. 이 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 진공 중 건조상태로 증발시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(50% EtOAc/PE)에 이어서 분취-HPLC-1에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서 제공하였다(25.2mg, 17%). LCMS m/z = 349 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.30-11.48 (br, 1H), 11.06-10.26 (br, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.22 (s, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.65-1.62 (m, 1H), 0.36-0.33 (m, 4 H).

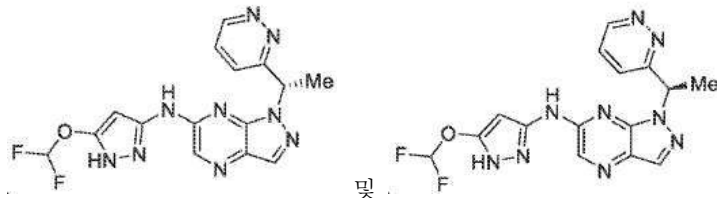
[0832]

실시예 24 및 25

[0833]

(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민

[0834]



[0835]

다이옥산(20mL) 중 6-클로로-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 86, 1.1g, 4.23 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(693mg, 4.65 mmol), BrettPhos Pd G4(195mg, 0.21 mmol) 및 KOAc(1.24g, 12.7 mmol)의 혼합물을 N₂(x3)로 탈기시키고, 이어서 100℃에서 하룻밤 N₂ 하에 가열하였다. 이 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 진공 중 건조상태로 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 4:1 EtOAc/PE)에 이어서, 분취-HPLC-1에 의해 정제시켜 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(600mg, 38%)을 제공하였다. 라세미체(600mg)를 카이랄-SFC(Daicel AD, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 40% MeOH(0.2% MeOH/NH₃))에 의해 분리시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다.

[0836]

피크 1, 실시예 24, (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(297mg): LCMS m/z = 374 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.29 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.15 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.83 (q, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.02 (d, 3H).

[0837]

피크 2, 실시예 25, (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(269mg, 89%): LCMS m/z = 374 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.28 (br s, 1H), 10.87 (br s, 1H), 9.14 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.00 (d, 3H).

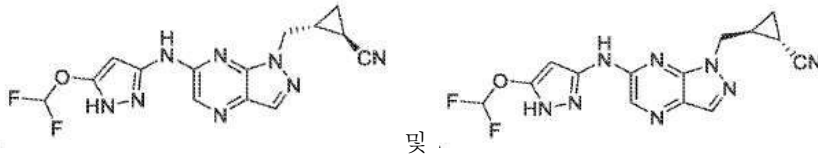
[0838]

실시예 26 및 27

[0839]

(1R,2R)-2-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카보나이트릴 및 (1S,2S)-2-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카보나이트릴

[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카보나이트릴



[0840]

[0841]

다이옥산(10mL) 중 트랜스-*rac*-2-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카보나이트릴(제법 94, 370mg, 1.58 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(235mg, 1.58 mmol), BrettPhos Pd G4(145mg, 0.158 mmol) 및 KOAc(465mg, 4.74 mmol)의 혼합물을 100°C에서 하룻밤 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 50% EtOAc/PE)에 의해 그리고 분취-HPLC-1에 의해 정제시켜 표제 화합물의 라세미 혼합물(200mg, 36%)을 제공하였다. 라세미 혼합물을 카이럴-SFC(Daiceil OD, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 30% IPA(+0.2% MeOH/NH₃)에 의해 분리시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서 제공하였다.

[0842]

피크 1, 실시예 26, (1R,2R)-2-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카보나이트릴 또는 (1S,2S)-2-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카보나이트릴 (83.6mg): LCMS m/z = 347 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.24 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.51 (d, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.19 (m, 1H).

[0843]

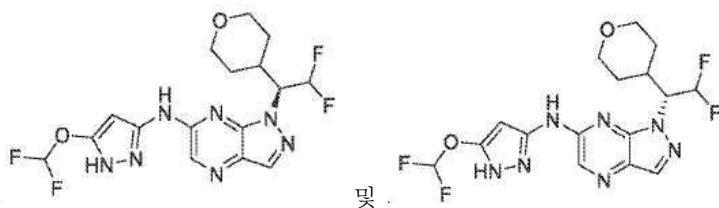
피크 2, 실시예 27, (1S,2S)-2-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카보나이트릴 또는 (1R,2R)-2-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카보나이트릴 (90.6mg): LCMS m/z = 347 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.25 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.51 (d, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H).

[0844]

실시예 28 및 29

[0845]

(S)-1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (R)-1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



[0846]

[0847]

다이옥산(5mL) 중 6-클로로-1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 93, 230mg, 0.76 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(113mg, 0.76 mmol), BrettPhos Pd G4(165mg, 0.1 mmol) 및 KOAc(223mg, 2.28 mmol)의 혼합물을 N₂(x3)로 탈기시키고, 이어서 90°C에서 하룻밤 N₂ 하에 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피에 이어서 분취-HPLC-3에 의해 정제시켜 1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(150mg, 48%)을 제공하였다. 라세미 물질을 카이럴-SFC에 의해 분리시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서 제공하였다.

[0848]

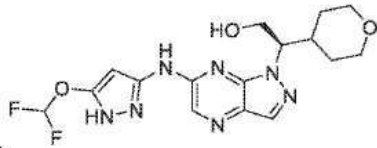
피크 1, 실시예 28, (S)-1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-

1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(55.4mg): LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.27 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.57 (dt, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.59-5.55 (m, 1H), 3.89-3.73 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.50-1.21 (m, 3H), 1.01-0.97 (m, 1H).

[0849] 피크 2, 실시예 29, (R)-1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(60.6mg): LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.27 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.57 (dt, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.59-5.55 (m, 1H), 3.89-3.73 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.50-1.21 (m, 3H), 1.01-0.97 (m, 1H).

[0850] 실시예 30

[0851] (R)-2-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄-1-올

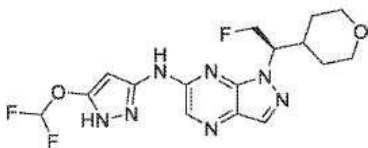


[0852]

[0853] (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-2-((트라이아이소프로필실릴)옥시)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(제법 190, 500mg, 0.906 mmol)과 1M TBAF/THF의 혼합물을 0.5시간 동안 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, H₂O로 세척하였다. 합한 유기층을 진공 중 건조상태로 농축시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 5:1 EtOAc/PE)에 이어서, 분취-HPLC-1에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(250mg, 70%). LCMS m/z = 396 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.16 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.81-4.79 (m, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 1H).

[0854] 실시예 31

[0855] (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민

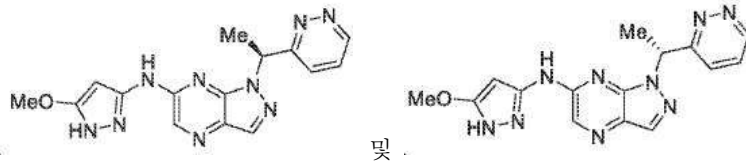


[0856]

[0857] DCM(2mL) 중 (R)-2-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄-1-올(실시예 30, 140mg, 0.354 mmol)의 혼합물에 DAST(114mg, 0.708 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, aq NaHCO₃로 세척하고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC-1에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(10mg, 7%). LCMS m/z = 398 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.21 (br, s, 1H), 10.84 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.40-1.35 (m, 1H), 0.86-0.83 (m, 1H).

[0858] 실시예 32 및 33

[0859] (S)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (R)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



[0860] 및

[0861] 다이옥산(20mL) 중 6-클로로-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 86, 2.0g, 7.67 mmol), 5-메톡시-1H-피라졸-3-아민(867mg, 7.67 mmol), BrettPhos Pd G4(352mg, 0.383 mmol) 및 KOAc(3.00g, 60.6 mmol)의 혼합물을 100°C에서 하룻밤 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 건조상태로 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 50% EtOAc/PE)에 이어서 분취-HPLC-1에 의해 정제시켜 라세미 N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(800mg, 30%)을 제공하였다. 라세미 화합물(800mg)을 카이랄-SFC(DaiceI AD, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 40% MeOH(0.2% MeOH/NH₃))에 의해 분리시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서 제공하였다.

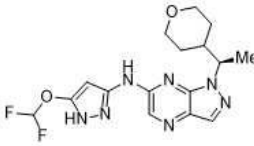
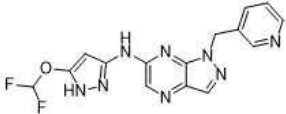
[0862] 피크 1, 실시예 32, (S)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 (266mg): LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.76 (br s, 1H), 10.57 (br s, 1H), 9.14 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.70-6.52 (m, 1H), 5.70-5.52 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.01 (d, 3H).

[0863] 피크 2, 실시예 33, (R)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리다진-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 (346mg): LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.75 (br s, 1H), 10.58 (br s, 1H), 9.14 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.70-6.52 (m, 1H), 5.70-5.52 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.01 (d, 3H).

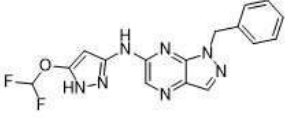
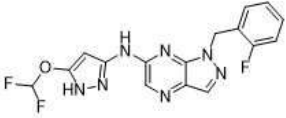
[0864] 실시예 34 내지 140

[0865] 표제의 화합물은 적절한 아민(아민-1, 아민-2 또는 아민-3), 적절한 염화물(RCl) 및 적절한 Pd 촉매 시스템으로부터 실시예 8에 기재된 것과 유사한 방법을 사용해서 제조하였다. ISCO 또는 HPLC에 의한 정제는 다음 표에 표시된 바와 같았다.

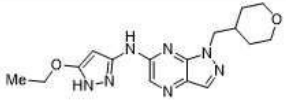
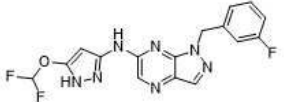
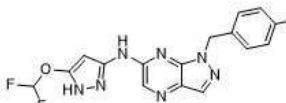
[0866] 아민-1: 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민; 아민-2: 5-메톡시-1H-피라졸-3-아민; 아민-3: 5-메톡시-1H-피라졸-3-아민

실시예 번호	명칭/구조/아민/RCl/촉매/데이터
34	<p>(R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (R)-6-클로로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 37); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (22.1mg, 26%); LCMS m/z = 381 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.19 (d, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.95 (d, 1H), 5.02-4.91 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.11 (td, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.76 (dt, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.35 (qd, 1H), 1.18 (qd, 1H), 0.79 (d, 1H) - 하나의 피크가 물 신호(water signal)에 의해 가려져 있다.</p>
35	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 38); tBuBrettPhos Pd G3</p>

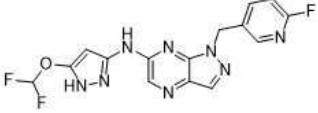
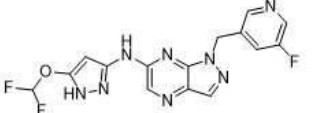
[0867]

	<p>ISCO: 담황색 고체 (35.4mg, 32%); LCMS $m/z = 359 [M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.30 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.21 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.51-7.14 (m, 2H), 5.82 (s, 2H).</p>
36	<p>1-벤질-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 1-벤질-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 39); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (26.7mg, 30%); LCMS $m/z = 358 [M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.24 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.57-6.99 (m, 7H), 5.94 (d, 1H), 5.75 (s, 2H).</p>
37	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 40); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (34.5mg, 39%); LCMS $m/z = 376 [M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.24 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.49-7.07 (m, 5H), 5.93 (s, 1H), 5.80 (s, 2H).</p>
38	<p>N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

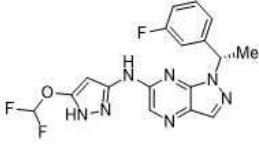
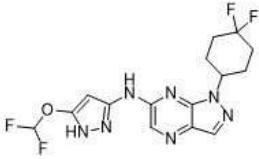
[0868]

	 <p>아민-2; RCl: 6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 87); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (20.8mg, 26%); LCMS m/z = 344 [M+H]⁺</p>
39	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(3-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(3-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 41); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (37.8mg, 43%); LCMS m/z = 376 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.26 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.50-7.13 (m, 2H), 7.13-7.02 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 5.78 (s, 2H).</p>
40	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(4-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(4-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 42); tBuBrettPhos Pd G3</p>

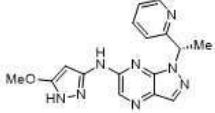
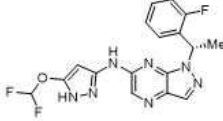
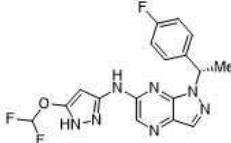
[0869]

	<p>ISCO: 담황색 고체 (24.7mg, 28%); LCMS m/z = 376 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.26 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48-7.08 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 5.74 (s, 2H).</p>
41	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((6-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-((6-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 43); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 백색 고체 (32mg, 38%); LCMS m/z = 377 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.31 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.21 (d, 2H), 7.92-7.80 (m, 1H), 7.51-7.08 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.83 (s, 2H).</p>
42	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-((5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 44); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 백색 고체 (29mg, 34%); LCMS m/z = 377 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.30 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.22 (d, 2H), 7.58 (dt, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.94-5.82 (m, 3H).</p>
43	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(3-플루오로페닐)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

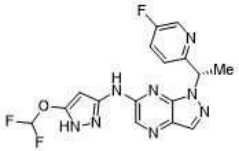
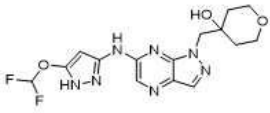
[0870]

	 <p>아민 -1; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-(3-플루오로페닐)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 45); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 백색 고체 (33mg, 36%); LCMS m/z = 390 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (d, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.48-7.11 (m, 4H), 7.07 (td, 1H), 6.54 (q, 1H), 5.92 (d, 1H), 1.89 (d, 3H).</p>
44	<p>1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민 -1; RCl: 6-클로로-1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 50); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 황색 고체 (44mg, 45%); LCMS m/z = 386 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.14 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.25-5.12 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 6H), 2.06-1.97 (m, 2H)</p>
45	<p>(S)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

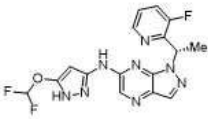
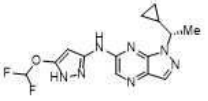
[0871]

	 <p>아민-3; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 82); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 황색 고체 (14mg, 14%); LCMS m/z = 337 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.83 (d, 1H), 10.43 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.96 (d, 3H).</p>
46	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(2-플루오로페닐)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-(2-플루오로페닐)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 46); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 백색 고체 (37mg, 32%); LCMS m/z = 390 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.17 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 7.48-7.09 (m, 5H), 6.64 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 1.90 (d, 3H).</p>
47	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p> 

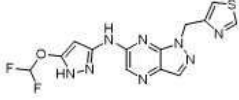
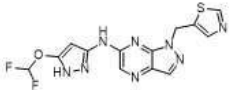
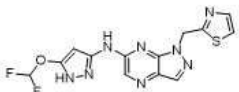
[0872]

	<p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 47); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 백색 고체 (49mg, 41%); LCMS m/z = 390 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.23 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 7.51-7.06 (m, 5H), 6.52 (q, 1H), 5.92 (d, 1H), 1.88 (d, 3H).</p>
48	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 48); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 백색 고체 (46mg, 35%); LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.27 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.21 (d, 2H), 7.64 (td, 1H), 7.47-7.12 (m, 2H), 6.52 (q, 1H), 5.85 (d, 1H), 1.93 (d, 3H).</p>
49	<p>4-((6-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-올</p>  <p>아민-1; RCl: 4-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-올(제법 78); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 백색 고체 (16.9mg, 36%); LCMS m/z = 382 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.12 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H),</p>

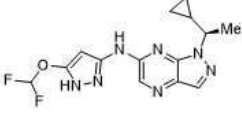
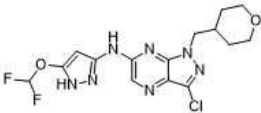
[0873]

	7.31 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.60 (d, 4H), 1.63 (dt, 2H), 1.41 (d, 2H).
50	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(3-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-(3-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 49); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 황색 고체 (55mg, 44%); LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.26 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.49-7.15 (m, 2H), 6.63 (q, 1H), 5.88 (s, 1H), 1.95 (d, 3H).</p>
51	<p>(S)-1-(1-사이클로프로필에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 33); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (38.1mg, 37%); LCMS m/z = 336 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.89 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.26 (t, 1H), 1.34 (d, 3H), 1.12 (q, 1H), 0.34 (dd, 1H), 0.25-0.14 (m, 1H), 0.05 (q, 2H).</p>
52	N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(티아졸-4-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민

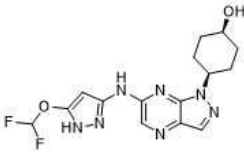
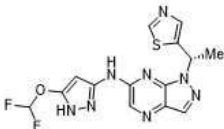
[0874]

	 <p>아민-1; RC1: 4-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)티아졸(제법 34); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (59mg, 43%); LCMS m/z = 365 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.38 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.87 (s, 3H).</p>
53	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(티아졸-5-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RC1: 5-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)티아졸(제법 35); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 백색 고체 (44.4mg, 39%); LCMS m/z = 365 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.33 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.92 (s, 1H).</p>
54	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(티아졸-2-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RC1: 2-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)티아졸(제법 52); tBuBrettPhos Pd G3</p>

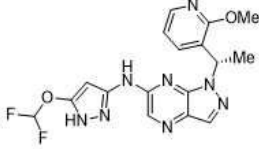
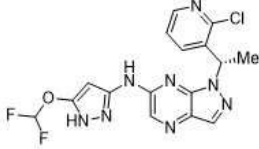
[0875]

	<p>ISCO: 백색 고체 (44.7mg, 34%); LCMS $m/z = 365 [M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.34 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.86 (s, 1H).</p>
<p>55</p>	<p>(R)-1-(1-사이클로프로필에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (R)-6-클로로-1-(1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 32); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 백색 고체 (49.5mg, 47%); LCMS $m/z = 336 [M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.14 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.64-4.37 (m, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.36 (dq, 1H), 0.59 (hept, 1H), 0.44 (dd, 1H), 0.30 (q, 2H).</p>
<p>56</p>	<p>3-클로로-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 3,6-다이클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 68); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 백색 고체 (49.6mg, 38%); LCMS $m/z = 400 [M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.25 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.37 (d, 2H), 3.81 (d, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 4H).</p>

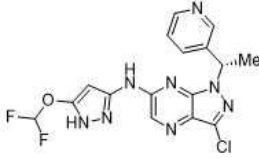
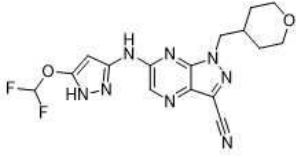
[0876]

<p>57</p>	<p>(1s,4s)-4-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H 피라졸-3-일)아미노)-1H 피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥산-1-올</p>  <p>아민-1; RCl: (1s,4s)-4-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥산-1-올(제법 51); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 백색 고체 (61mg, 44%); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.14 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.50 (br s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.38 (d, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.66 (d, 4H).</p>
<p>58</p>	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(티아졸-5-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (S)-5-(1-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)에틸)티아졸(제법 53); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (46.1mg, 42%); LCMS m/z = 379 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.33 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.00 (q, 1H), 5.89 (d, 1H), 1.93 (d, 3H).</p>
<p>59</p>	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(2-메톡시피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

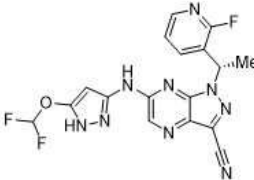
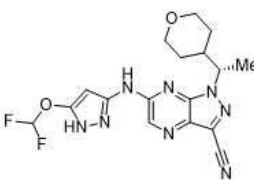
[0877]

	 <p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-(2-메틸피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-<i>b</i>]피라진(제법 54); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (46mg, 37%); LCMS $m/z = 403$ [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12.13 (d, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.49 (q, 1H), 6.07 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.84 (d, 3H).</p>
60	<p>(S)-1-(1-(2-클로로피리딘-3-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-<i>b</i>]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-(2-클로로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-<i>b</i>]피라진(제법 55); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (42.3mg, 36%); LCMS $m/z = 407$ [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12.17 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.48-7.07 (m, 2H), 6.60 (q, 1H), 6.06 (s, 1H), 1.88 (d, 3H).</p>
61	<p>(S)-3-클로로-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-<i>b</i>]피라진-6-아민</p>

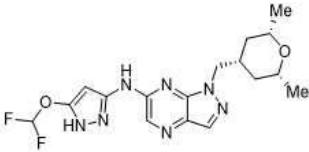
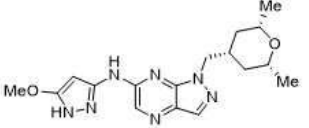
[0878]

	 <p>아민-1; RCl: (S)-3,6-다이클로로-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 62); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 회백색 고체 (42.8mg, 36%); LCMS m/z = 407 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.34 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.55-7.15 (m, 2H), 6.65 (q, 1H), 5.94 (s, 1H), 1.89 (d, 3H).</p>
62	<p>6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-카보나이트릴</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-카보나이트릴(제법 69); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (21.7mg, 26%); LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.31 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.32 (t1H), 6.04 (s, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.20 (br s, 1H), 1.50-1.28 (m, 4H).</p>
63	<p>(S)-6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-카보나이트릴</p>

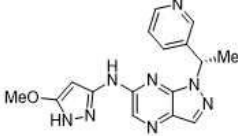
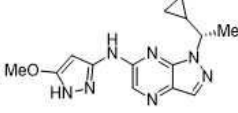
[0879]

	 <p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-카보나이트릴(제법 70); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 황색 고체 (58.4mg, 41%); LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.36 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.53-7.13 (m, 2H), 6.80 (q, 1H), 6.02 (s, 1H), 1.92 (d, 3H).</p>
64	 <p>(S)-6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-카보나이트릴</p> <p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-카보나이트릴(제법 71); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 황색 고체 (32.6mg, 29%); LCMS m/z = 405 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.32 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.23-5.10 (m, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.14 (t, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.74 (d, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 2H), 0.87 (d, 1H).</p>

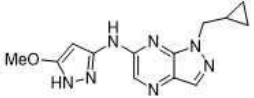
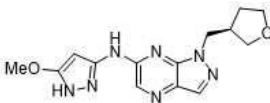
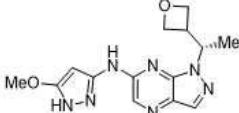
[0880]

<p>65</p>	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(((2R,4r,6S)-2,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(((2R,4r,6S)-2,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 57); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 담황색 발포물 (43.6mg, 31%); LCMS m/z = 394 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.16 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.34 (d), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 2.31-2.17 (m, 1H), 1.45 (d, 2H), 1.04 (d, 6H), 0.93 (q, 2H).</p>
<p>66</p>	<p>1-(((2R,4r,6S)-2,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-3; RCl: 6-클로로-1-(((2R,4r,6S)-2,6-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 57); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (31.5mg, 20%); LCMS m/z = 358 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.79 (d, 1H), 10.42 (d, 1H), 8.37-7.98 (m, 2H), 5.96 (d, 1H), 4.39-4.14 (m, 2H), 3.84 (d, 3H), 3.37 (d, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.45 (d, 2H), 1.04 (dd, 6H), 0.94 (d, 2H).</p>

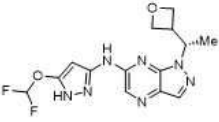
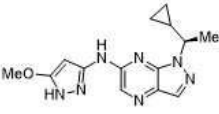
[0881]

<p>67</p>	<p>(S)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-3; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 81); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (22.2mg, 21%); LCMS $m/z = 337 [M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.84 (d, 1H), 10.47 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (dt, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.12-5.60 (d, 1H), 3.87 (d, 3H), 2.00-1.85 (m, 3H).</p>
<p>68</p>	<p>(S)-1-(1-사이클로프로필에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-3; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-사이클로프로필에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 33); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 황갈색 고체 (39.2mg, 36%); LCMS $m/z = 300 [M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.76 (d, 1H), 10.37 (d, 1H), 8.38-7.97 (m, 2H), 5.92 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.83 (d, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.37 (s, 1H), 0.60 (s, 1H), 0.38 (d, 3H).</p>
<p>69</p>	<p>1-(사이클로프로필메틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

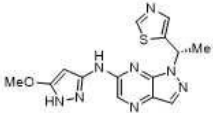
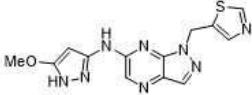
[0882]

	 <p>아민-3; RCl: 6-클로로-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 108); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 황갈색 고체 (27.4mg, 22%); LCMS m/z = 286 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.79 (d, 1H), 10.40 (d, 1H), 8.35-8.01 (m, 2H), 5.94 (d, 1H), 4.39-4.16 (m, 2H), 3.84 (d, 3H), 1.27 (d, 1H), 0.54-0.39 (m, 4H).</p>
70	<p>(R)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-3; RCl: (R)-6-클로로-1-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 192); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 황갈색 고체 (43.8mg, 31%); LCMS m/z = 316 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.80 (d, 1H), 10.44 (d, 1H), 8.43-8.00 (m, 2H), 5.97 (d, 1H), 4.62-4.23 (m, 2H), 3.98-3.73 (m, 4H), 3.63 (dd, 3H), 2.81 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.70 (dt, 1H).</p>
71	<p>(S)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(옥세탄-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p> 

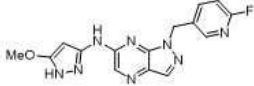
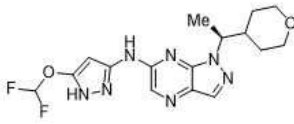
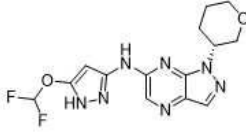
[0883]

	<p>아민-3; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-(옥세탄-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 168); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 황색 고체 (52mg, 21%); LCMS m/z = 316 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.71 (br s, 1H), 10.75-10.16 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.69-5.42 (m, 2H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56-3.50 (m, 1H), 1.41 (d, 3H).</p>
72	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(옥세탄-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-(옥세탄-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 168); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 황색 고체 (56mg, 28%); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.82-11.69 (br s, 1H), 11.70-10.22 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 1.39 (d, 3H).</p>
73	<p>(R)-1-(1-(사이클로프로필에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-3; RCl: (R)-6-클로로-1-(1-(사이클로프로필에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 32); BrettPhos Pd G4</p>

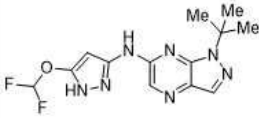
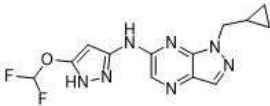
[0884]

	<p>ISCO: 담황색 발포물 (21.4mg, 17%); LCMS $m/z = 300 [M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.76 (d, 1H), 10.37 (d, 1H), 8.36-8.01 (m, 2H), 5.92 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.37 (s, 1H), 0.60 (s, 1H), 0.38 (d, 3H).</p>
74	<p>(S)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(티아졸-5-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-3; RCl: (S)-5-(1-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)에틸)티아졸(제법 53); BrettPhos Pd G4</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (38.8mg, 36%); LCMS $m/z = 343 [M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 8.91 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.09 (d, 3H).</p>
75	<p>N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-(티아졸-5-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-3; RCl: 5-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)티아졸(제법 35); BrettPhos Pd G4</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (53.1mg, 38%); LCMS $m/z = 329 [M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.89 (d, 1H), 10.54 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.41-5.50 (m, 3H), 4.00 (d, 1H), 3.82 (s, 2H).</p>
76	<p>1-(6-플루오로피리딘-3-일)메틸-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

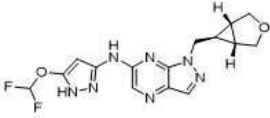
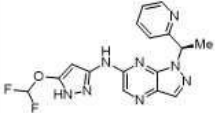
[0885]

	 <p>아민-3(HCl 염으로서); RCl: 6-클로로-1-((6-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로 [3,4-b]피라진(제법 43); tBuBrettPhos Pd G3</p> <p>ISCO: 담황색 고체 (20.1mg, 33%); LCMS m/z = 341 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.87 (d, 1H), 10.51 (d, 1H), 8.37-8.07 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.30-5.54 (m, 3H), 3.85 (d, 3H).</p>
77	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로 [3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl (S)-6-클로로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로 [3,4-b]피라진(제법 90); tBuXphos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-4; 백색 고체 (158mg, 30%); LCMS m/z = 380 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.20 (br s, 1H), 10.74 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.34-1.16 (m, 2H), 0.80-0.77 (m, 1H).</p>
78	<p>(R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸로 [3,4-b]피라진-6-아민</p> 

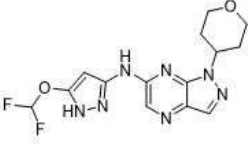
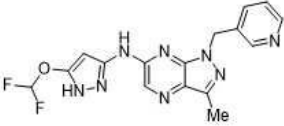
[0886]

	<p>아민-1; RCl: (R)-6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 106); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (35.5mg, 30%); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.05 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 2H).</p>
79	<p>1-(tert-부틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 1-(tert-부틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 107); Pd2(dba)₃, tBuXPhos</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (6.1mg, 3%); LCMS m/z = 324 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.19 (s, 1H), 1.73 (s, 9H).</p>
80	<p>1-(사이클로프로필메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 108); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-4; 백색 고체 (11.5mg, 7%); LCMS m/z = 322 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.24 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 8.20 (s,</p>

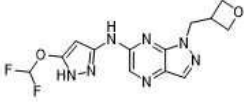
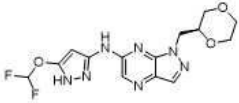
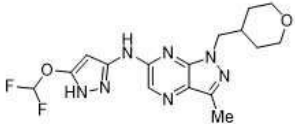
[0887]

	<p>1H), 8.15 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.35 (d, 2H), 1.30-1.25 (m, 1H), 0.52-0.45 (m, 4H).</p>
81	<p>1-(((1R,5S,6s)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 1-(((1R,5S,6s)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 111); Pd₂(dba)₃, tBuXPhos</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (43.1mg, 30%); LCMS m/z = 364 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.30-12.20 (br, 1H), 10.85-10.70 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.96 (br s, 1H), 4.43 (d, 2H), 3.65 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 1H).</p>
82	<p>(R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (R)-6-클로로-1-(1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 113); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (41.9mg, 16%); LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.80-10.40 (br s, 1H), 8.55-8.52 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.48-6.42 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 1.96 (d, 3H).</p>

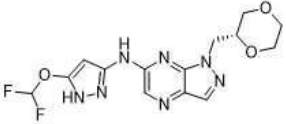
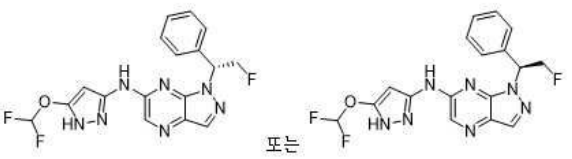
[0888]

<p>83</p>	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 80); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-3; 황색 고체 (77.8mg, 44%); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.27 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.88-1.86 (m, 2H).</p>
<p>84</p>	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-3-메틸-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-3-메틸-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 178); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-3; 황색 고체 (35.4mg, 25%); LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.31 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49-7.13 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).</p>
<p>85</p>	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

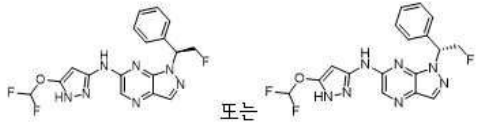
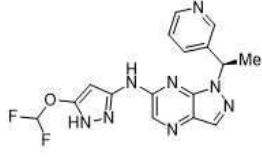
[0889]

	 <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 114); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-4; 백색 고체 (54.5mg, 33%); LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.26 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.65 (dd, 2H), 4.52 (t, 3.47 (heptet, 1H).</p>
<p>86</p>	<p>(S)-1-((1,4-다이옥산-2-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (S)-1-((1,4-다이옥산-2-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 118); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (43.9mg, 38%); LCMS m/z = 368 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.90-9.15 (br, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.63-4.41 (m, 2H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H).</p>
<p>87</p>	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-3-메틸-1-((테트라하이드로피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p> 

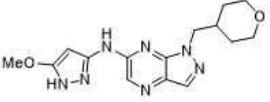
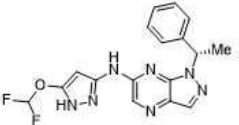
[0890]

	<p>아민-1; RCl: 6-클로로-3-메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 179); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-5; 백색 고체 (77mg, 27%); LCMS m/z = 380 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.15 (br s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.30 (d, 2H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.40-1.22 (m, 4H).</p>
88	<p>(R)-1-((1,4-다이옥산-2-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (R)-1-((1,4-다이옥산-2-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 119); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-4; 백색 고체 (43.9mg, 38%); LCMS m/z = 368 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.45-10.85 (br, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.63-4.41 (m, 2H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H).</p>
89	<p>(R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-페닐에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-페닐에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>또는</p>

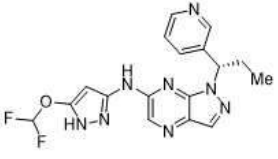
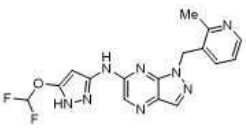
[0891]

	<p>아민-1; RCl: (R)-6-클로로-1-(2-플루오로-1-페닐에틸)-1H-피라졸로 [3,4-b]피라진 또는 (S)-6-클로로-1-(2-플루오로-1-페닐에틸)-1H-피라졸로 [3,4-b]피라진(제법 128); Pd₂(dba)₃, tBuXPhos</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (23.5mg, 11%); LCMS m/z = 390 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.32 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.32 (t, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.35 (dt, 9.6 Hz, 1H), 5.13-4.96 (m, 1H).</p>
<p>90</p>	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-페닐에틸)-1H-피라졸로 [3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-페닐에틸)-1H-피라졸로 [3,4-b]피라진-6-아민</p> <div style="text-align: center;">  <p>또는</p> </div> <p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-1-(2-플루오로-1-페닐에틸)-1H-피라졸로 [3,4-b]피라진 또는 (R)-6-클로로-1-(2-플루오로-1-페닐에틸)-1H-피라졸로 [3,4-b]피라진(제법 129); Pd₂(dba)₃, tBuXPhos</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (24.9mg, 12%); LCMS m/z = 390 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.32 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.32 (t, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.35 (dt, 1H), 5.13-4.96 (m, 1H).</p>
<p>91</p>	<p>(R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로 [3,4-b]피라진-6-아민</p> <div style="text-align: center;">  </div>

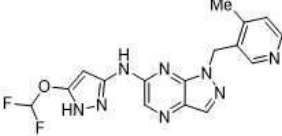
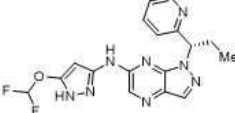
[0892]

	<p>아민-1; RCl: (R)-6-클로로-1-(1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 131); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (1.4mg, 0.5%); LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.31 (br s, 1H), 10.87 (br s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.47-8.43 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.63 (br s, 1H), 5.94 (s, 1H), 1.92 (d, 3H).</p>
92	<p>N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-3; RCl: 6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 87); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-4; 백색 고체 (128.4mg, 16%); LCMS m/z = 330 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.63 (br s, 1H), 10.38 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.35-5.55 (m, 1H), 4.50-4.22(m, 2H), 3.82-3.79 (m, 5H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 4H).</p>
93	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-페닐에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 133); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-3; 백색 고체 (272.5mg, 38%); LCMS m/z = 372 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H),</p>

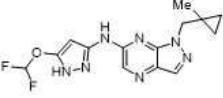
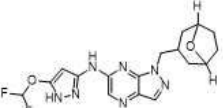
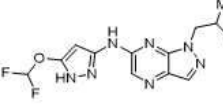
[0893]

	8.19(s, 1H), 7.50-7.14 (m, 6H), 6.508-6.48 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 1.89 (d, J= 6.8 Hz, 3H)
94	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리딘-3-일)프로필)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-(피리딘-3-일)프로필)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 135); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (19.8mg, 11%); LCMS m/z = 387 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.35-12.20 (br, 1H), 10.99-10.89 (br, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.35-6.30 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 0.83 (t, 3H).</p>
95	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-메틸피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(2-메틸피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 139); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-5; 백색 고체 (98mg, 34%); LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.27 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.21-8.20 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).</p>

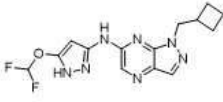
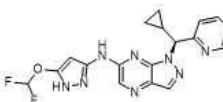
[0894]

<p>96</p>	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((4-메틸피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-((4-메틸피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 140); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-4; 백색 고체 (33mg, 11%); LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.29 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.36-8.31 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).</p>
<p>97</p>	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(피리딘-2-일)프로필)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-1-(1-(피리딘-2-일)프로필)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 136); tBuXPhos/Pd₂(dba)₃</p> <p>분취-HPLC-1; 황색 고체 (80mg, 29%); LCMS m/z = 387 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.39 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.20-6.17 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.48-2.44 (m, 2H), 0.83 (t, 3H).</p>
<p>98</p>	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((1-메틸사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

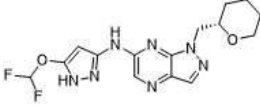
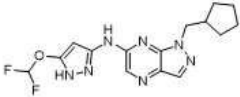
[0895]

	 <p>아민-1; RC1: 6-클로로-1-((1-메틸 사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 149); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-1; 황색 고체 (10.4mg, 4%); LCMS m/z = 336 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.50-11.95 (br s, 1H), 10.95-10.55 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.30 (t, J=73.6 Hz, 1H), 6.02 (br s, 1H), 4.35 (s, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.72-0.70 (m, 2H), 0.33-0.30 (m, 2H).</p>
<p>99</p>	<p>1-((8-옥사바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RC1: 1-((8-옥사바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 126); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-5; 황색 고체 (113mg, 26%); LCMS m/z = 392 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.13 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.27-4.25(m, 2H), 4.16-4.13 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.44-1.30 (m, 5H).</p>
<p>100</p>	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-아이소부틸-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p> 

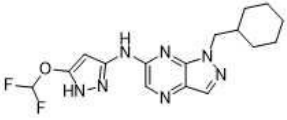
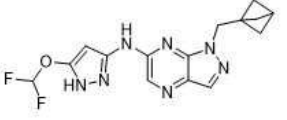
[0896]

	<p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-아이소부틸-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 150); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-3; 황색 고체 (131.5mg, 43%); LCMS m/z = 324 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.19 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 2.28-2.23 (m, 1H), 0.87 (d, 6H).</p>
101	<p>1-(사이클로부틸메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(사이클로부틸메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 151); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-3; 황색 고체 (99.5mg, 33%); LCMS m/z = 336 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.21 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.48-4.50 (d, 2H), 2.88-2.82 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 4H).</p>
102	<p>(S)-1-(사이클로프로필(피리딘-2-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-1-(사이클로프로필(피리딘-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 142); tBuXPhos, Pd₂(dba)₃</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (5.5mg, 8%); LCMS m/z = 399 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.35 (br s, 1H), 10.84 (br s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (td, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.31-7.28</p>

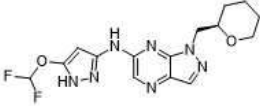
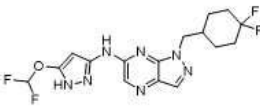
[0897]

	(m, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 0.79-0.72 (m, 1H), 0.67-0.63 (m, 1H), 0.58-0.52 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 1H).
103	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RC1: (S)-6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 116); BrettPhos Pd G4</p> <p>SiO₂, 80% EtOAc/PE; 백색 고체 (66.1mg, 45%); LCMS m/z = 366</p> <p>[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.24 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.55-4.36 (m, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.29-1.23 (m, 1H).</p>
104	<p>1-(사이클로펜틸메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RC1: 6-클로로-1-(사이클로펜틸메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 152); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-3; 황색 고체 (39.2mg, 27%); LCMS m/z = 350 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.18 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.37 (d, 2H), 1.61-1.48 (m, 7H), 1.34-1.29 (m, 2H).</p>

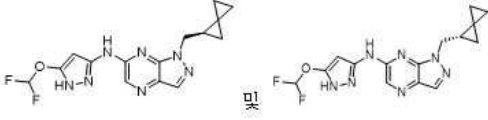
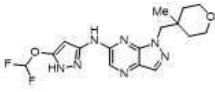
[0898]

<p>105</p>	<p>1-(사이클로헥실메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(사이클로헥실메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 153); tBuXPhos, Pd₂(dba)₃</p> <p>분취-HPLC-3; 백색 고체 (37.6mg, 26%); LCMS m/z = 364 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.26 (br s, 1H), 10.86 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 5H), 1.20-0.98 (m, 5H).</p>
<p>106</p>	<p>1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 154); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (33.7mg, 12%); LCMS m/z = 348 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.15 (br s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.64 (s, 6H).</p>
<p>107</p>	<p>(R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

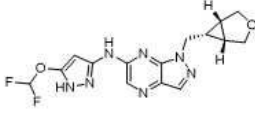
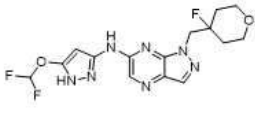
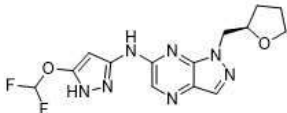
[0899]

	 <p>아민-1; RCl: (R)-6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 117); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-3; 백색 고체 (45mg, 16%); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.24 (br s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 2H), 1.77-1.76 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.40-1.38 (m, 3H), 1.29-1.27 (m, 1H).</p>
108	<p>1-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 157); tBuXPhos, Pd₂(dba)₃</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (59mg, 35%); LCMS m/z = 400 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.19 (br s, 1H), 10.81 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.43 (d, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 2H).</p>
109	<p>(R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(스피로[2.2]펜탄-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(스피로[2.2]펜탄-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

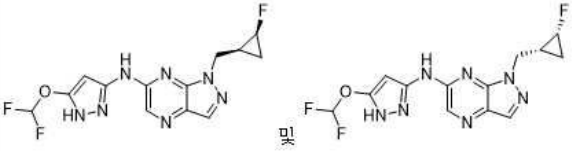
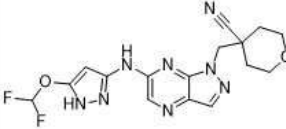
[0900]

	 <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(스피로[2.2]헵탄-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 156); tBuXPhos, Pd₂(dba)₃</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (116.4mg, 16%); LCMS m/z = 348 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (br s, 1H), 10.74 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.80-0.70 (m, 3H).</p>
110	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 120); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (37mg, 13%); LCMS m/z = 380 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.45-11.95 (br s, 1H), 10.90-10.60 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.57-1.29 (m, 2H), 0.99 (s, 3H).</p>
111	<p>1-(((1R,5S,6r)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

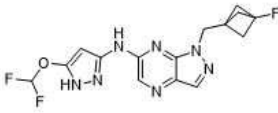
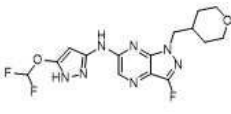
[0901]

	 <p>아민-1; RCl: 1-((1R,5S,6r)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 110); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (131mg, 32%); LCMS m/z = 364 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.94-5.92 (m, 1H), 4.43 (d, 2H), 3.65 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.24-1.14 (m, 1H).</p>
112	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-((4-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 121); tBuXphos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (38mg, 18%); LCMS m/z = 384 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.20 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.79 (d, 2H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H).</p>
113	<p>(R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p> 

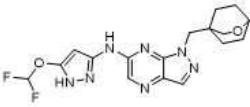
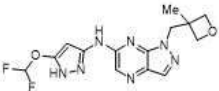
[0902]

	<p>아민-1; RCl: (R)-6-클로로-1-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 103); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-4; 황색 고체 (66.9mg, 22%); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.47 (br s, 1H), 12.19 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.49-7.15(m, 2H), 7.31 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.57-4.29 (m, 3H), 3.78-3.59 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 4H).</p>
114	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(((1R,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>아민-1; RCl: rac-시스-6-클로로-1-((-2-플루오로사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 159); BrettPhos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-3; 황색 고체 (70.3mg, 31%); LCMS m/z = 340 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.21 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.94-4.77 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 2H), 1.49-1.46 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 2H).</p>
115	<p>4-((6-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보나이트릴</p> <div style="text-align: center;">  </div>

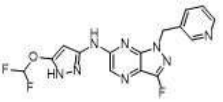
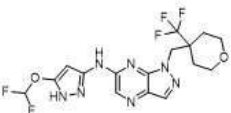
[0903]

	<p>아민-1; RCl: 4-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보나이트릴(제법 122); BrettPhos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-4; 황색 고체 (68mg, 24%); LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.25 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 4H).</p>
<p>116</p>	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-((3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 155); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 황색 고체 (6.2mg, 4%); LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.18 (br s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 1.93 (s, 6H).</p>
<p>117</p>	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-3-플루오로-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-3-플루오로-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 180); BrettPhos Pd G4</p>

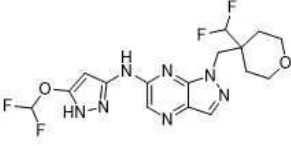
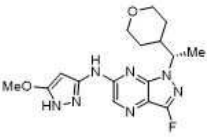
[0904]

	<p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (39.3mg, 31%); LCMS m/z = 384 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.50-12.10 (br, 1H), 11.15-10.82 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.42-1.29 (m, 4H).</p>
118	<p>1-((2-옥사바이 사이클로[2.2.2]옥탄-4-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCI: 1-((2-옥사바이 사이클로[2.2.2]옥탄-4-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 127); BrettPhos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-4; 백색 고체 (100mg, 47%); LCMS m/z = 392 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.50-11.90 (br, 1H), 11.10-10.60 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.65-3.61 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 6H).</p>
119	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((3-메틸 옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCI: 6-클로로-1-((3-메틸 옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 115); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 황색 고체 (91.7mg, 41%); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.40-12.10 (br, 1H), 10.90-10.70 (br, 1H), 8.21, (s, 1H), 8.18, (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.94 (br s, 1H), 4.75-4.70 (m, 4H), 4.29-4.25 (m, 2H), 1.13 (s, 3H).</p>

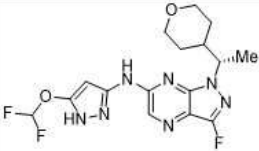
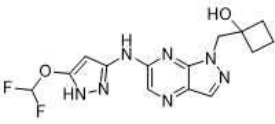
[0905]

<p>120</p>	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-3-플루오로-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-3-플루오로-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 182); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (34.2mg, 40%); LCMS m/z = 377 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.36 (br s, 1H), 11.11 (br s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.70 (s, 2H).</p>
<p>121</p>	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-((4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 123); BrettPhos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (22.5mg, 27%); LCMS m/z = 434 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.35-11.85 (br, 1H), 11.03-10.65 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.08-6.00 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.91-3.80 (m, 4H), 1.83-1.80 (m, 4H).</p>
<p>122</p>	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((4-(다이플루오로메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

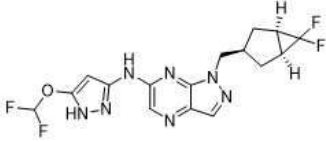
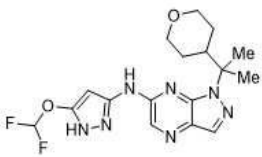
[0906]

	 <p>아민-1; RC1: 6-클로로-1-((4-(다이플루오로메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 124); BrettPhos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-5; 백색 고체 (73mg, 27%); LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.35-11.95 (br s, 1H), 11.03-10.65 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.09 (t, 1H), 6.08-6.00 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.81-3.70 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 2H).</p>
123	<p>(S)-3-플루오로-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-3; RC1: (S)-6-클로로-3-플루오로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 181); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-5; 황색 고체 (50.7mg, 20%); LCMS m/z = 362 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.90-11.65 (br, 1H), 10.80-10.50 (br, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.80-5.60 (br, 1H), 4.75 (br s, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 1.40-1.25 (m, 1H), 1.25-1.11 (m, 1H), 0.93-0.85 (m, 1H).</p>
124	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-3-플루오로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

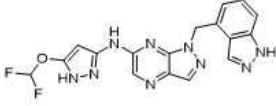
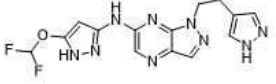
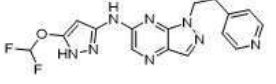
[0907]

	 <p>아민-1; RCl: (S)-6-클로로-3-플루오로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 181); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (107mg, 38%); LCMS m/z = 398 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.35-12.10 (br, 1H), 11.05-10.75 (br, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.35-3.20 (m, 1H), 3.15-3.01 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.35 (d, 3H), 1.40-1.20 (m, 1H), 1.15-1.07 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 1H).</p>
125	<p>1-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로부탄-1-올</p>  <p>아민-1; RCl: 1-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로부탄-1-올(제법 163); BrettPhos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-4; 백색 고체 (73mg, 27%); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.21 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.65-1.63 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 1H).</p>
126	<p>1-(((1R,3r,5S)-6,6-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

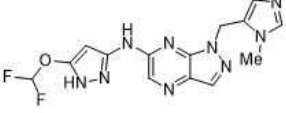
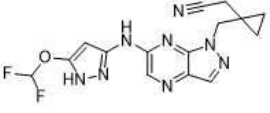
[0908]

	 <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-((6,6-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 162); BrettPhos Pd G4</p> <p>Prep-SFC(Daicel OJ, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 30% MeOH(0.2% MeOH/NH₃); 백색 고체 (9.4mg); LCMS m/z = 398 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.80-11.30 (br, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.31 (d, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 4H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 1H).</p>
127	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)프로판-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)프로판-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 186); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (34.9mg, 35%); LCMS m/z = 394 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.05 (br s, 1H), 10.53 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H).</p>
128	<p>1-((1H-인다졸-4-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

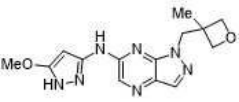
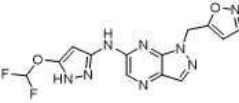
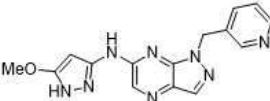
[0909]

	 <p>아민-1; RC1: 1-((1H-인다졸-4-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 169); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-4; 황색 고체 (50.1mg, 24%); LCMS m/z = 398 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.13 (s, 1H), 12.29 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.94 (s, 1H).</p>
129	<p>1-(2-(1H-피라졸-4-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RC1: 1-(2-(1H-피라졸-4-일)에틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 170); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-5; 백색 고체 (113mg, 26%); LCMS m/z = 362 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.47 (br s, 1H), 12.19 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.49-7.15(m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.31 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.63 (t, 2H), 3.04 (t, 2H).</p>
130	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-(피리딘-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RC1: 6-클로로-1-(2-(피리딘-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 171); BrettPhos Pd G4</p>

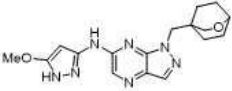
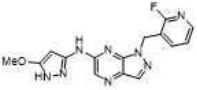
[0910]

	<p>분취-HPLC-1; 황색 고체 (60mg, 72%); LCMS m/z = 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.18 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.79 (t, 2H), 3.20 (t, 2H).</p>
131	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 172); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (6mg, 2%); LCMS m/z = 362 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.35 (br s, 1H), 10.92 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70-7.50 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.10-6.85 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.58 (s, 3H).</p>
132	<p>2-(1-((6-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로필)아세트나이트릴</p>  <p>아민-1; RCl: 2-(1-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로필)아세트나이트릴(제법 174); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (52.6mg, 51%); LCMS m/z = 361 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.80-10.25 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 0.90 (t, 2H), 0.60 (t, 2H).</p>

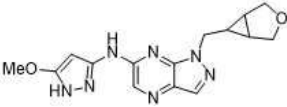
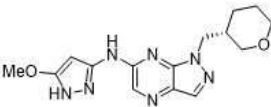
[0911]

<p>133</p>	<p>N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-3; RCl: 6-클로로-1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 115); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (213.7mg, 34%); LCMS m/z = 316 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.90-11.20 (br, 1H), 10.45-9.90 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.80 (br s, 1H), 4.71 (d, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).</p>
<p>134</p>	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(아이소옥사졸-5-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 5-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)아이소옥사졸(제법 173); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-3; 황색 고체 (18.7mg, 10%); LCMS m/z = 349 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.93 (s, 1H).</p>
<p>135</p>	<p>N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p> 

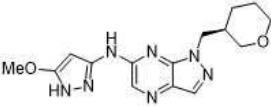
[0912]

	<p>아민-3; RCl: 6-클로로-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 38); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 황색 고체 (36.1mg, 18%); LCMS m/z = 323 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.80 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 5.78-5.74 (m, 3H), 3.82 (s, 3H).</p>
136	<p>1-((2-옥사바이 사이클로[2.2.2]옥탄-4-일)메틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-3; RCl: 1-((2-옥사바이 사이클로[2.2.2]옥탄-4-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 127); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 황색 고체 (89.6mg, 29%); LCMS m/z = 356 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.90 (br s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.63-3.61 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 7H).</p>
137	<p>1-((2-플루오로피리딘-3-일)메틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-3.HCl; RCl: 6-클로로-1-((2-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 36); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 황색 고체 (56mg, 29%); LCMS m/z = 341 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.74 (br s, 1H), 10.70 (br s, 1H), 8.20-8.17 (m, 3H), 7.76 (br s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 5.77-5.60 (m, 3H), 3.81 (s, 3H).</p>

[0913]

<p>138</p>	<p>1-((3-옥사바이 사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-3; RC1: 1-((3-옥사바이 사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 109); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 황색 고체 (55mg, 30%); LCMS m/z = 328 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.05-11.55 (br, 1H), 10.75-10.40 (br, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.73-5.51 (m, 1H), 4.50-4.20 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66-3.50 (m, 4H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.23-1.13 (m, 1H).</p>
<p>139</p>	<p>(S)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-3; RC1: (S)-6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 97); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (163mg, 28%); LCMS m/z = 330 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.85-11.55 (br, 1H), 10.40-10.13 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.80-5.65 (m, 1H), 4.50-4.23 (m, 2H), 3.82 (t, 3H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.40-1.21 (m, 1H).</p>
<p>140</p>	<p>(R)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

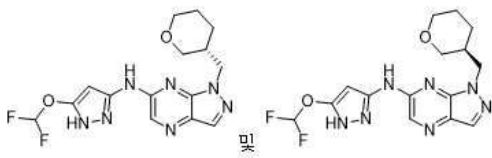
[0914]

	 <p>아민-3; RC1: (R)-6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 98); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; 백색 고체 (87mg, 25%); LCMS m/z = 330 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.85-11.55 (br, 1H), 10.40-10.13 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.80-5.65 (m, 1H), 4.50-4.23 (m, 2H), 3.82 (t, 3H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.40-1.21 (m, 1H).</p>
--	--

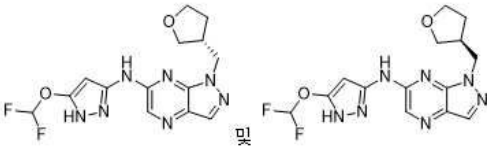
[0915]

[0916] 실시예 141 내지 197.

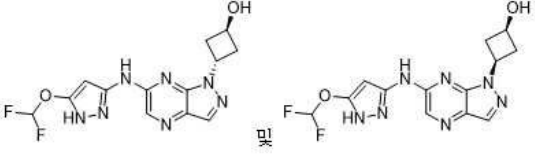
[0917] 표제의 화합물은, 이래 표에 언급된 바와 같은 적절한 아민(RNH₂) 및 염화물(RCl) 및 적절한 촉매 시스템을 사용하여, 실시예 32 및 33에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

실시예 번호	명칭/구조/반응물/촉매/HPLC/SFC/데이터
141 및 142	<p>(R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 96); tBuXPhos Pd G3 분취-HPLC-1; SFC: Daicel OZ, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 30% MeOH(0.2% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 141, (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 1H).</p> <p>피크 2, 실시예 142, (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 1H).</p>

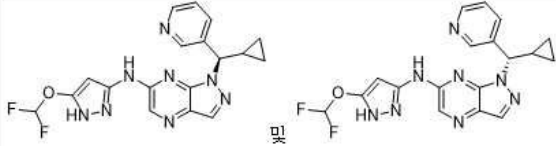
[0918]

<p>143 및 144</p>	<p>(R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 99); tBuXPhos Pd G3 분취 -HPLC-1; SFC: Daicel IC, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 45% MeOH(0.2% MeOH/NH₃) 피크 1, 실시예 143, (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 백색 고체; LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.21 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.52-4.44 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.69-3.32 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H). 피크 2, 실시예 144, (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 백색 고체; LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.21 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.52-4.44 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.69-3.32 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H).</p>
<p>145 및 146</p>	<p>(1r,3r)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로부탄-1-올 및 (1s,3s)-3-(6-((5-</p>

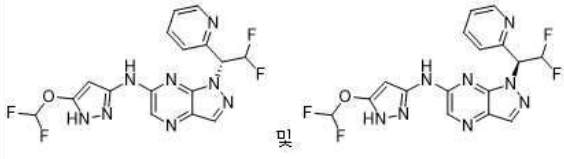
[0919]

	<p>(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로부탄-1-올</p>  <p>아민-1; RCI: 3-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로부탄-1-올(제법 138); tBuXPhos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-5; SFC: Daicel Chiralpak OD, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 30% MeOH(0.2% DEA)</p> <p>피크 1, 실시예 145, (1r,3r)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로부탄-1-올 또는 (1s,3s)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로부탄-1-올, 백색 고체; LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.24 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.94 (br s, 1H), 5.38 (d, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H).</p> <p>피크 2, 실시예 146, (1s,3s)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로부탄-1-올 또는 (1r,3r)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로부탄-1-올, 황색 고체; LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.36 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H).</p>
147 및 148	<p>(R)-1-(사이클로프로필(피리딘-3-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (S)-1-(사이클로프로필(피리딘-3-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

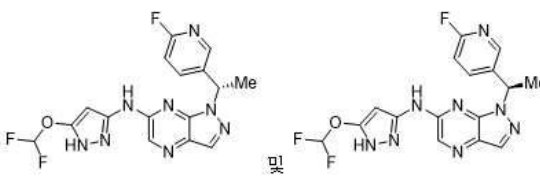
[0920]

	 <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(사이클로프로필(피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 141); tBuXPhos Pd G3 분취-HPLC-1; SFC: Daicel IC, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 45% MeOH(0.2% MeOH/NH₃) 피크 1, 실시예 147, (R)-1-(사이클로프로필(피리딘-3-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-1-(사이클로프로필(피리딘-3-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 399 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.25-12.10 (br, 1H), 10.99-10.89 (br, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.49-8.46 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 0.79-0.72 (m, 1H), 0.67-0.63 (m, 1H), 0.58-0.52 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 1H). 피크 2, 실시예 148, (S)-1-(사이클로프로필(피리딘-3-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-1-(사이클로프로필(피리딘-3-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 황색 고체; LCMS m/z = 399 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.25-12.10 (br, 1H), 10.99-10.89 (br, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.49-8.46 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 0.79-0.72 (m, 1H), 0.67-0.63 (m, 1H), 0.58-0.52 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 1H).</p>
149 및 150	(R)-1-(2,2-다이플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-


[0921]

	<p>6-아민 및 (S)-1-(2,2-다이플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(2,2-다이플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 56); tBuXPhos Pd G3</p> <p>역상 Isco (0 내지 80% MeCN/물 + 0.1% TFA). NaHCO₃ 로 중화됨; SFC: Daicel IG, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 20% IPA(0.1% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 149, (R)-1-(2,2-다이플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-1-(2,2-다이플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 409 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.73 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (td, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 5.76 (s, 1H).</p> <p>피크 2, 실시예 150, (S)-1-(2,2-다이플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-1-(2,2-다이플루오로-1-(피리딘-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 409 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.61 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (td, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.07 (dt, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.38-6.32 (m, 1H), 5.64 (s, 1H).</p>
151 및 152	(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (R)-N-(5-

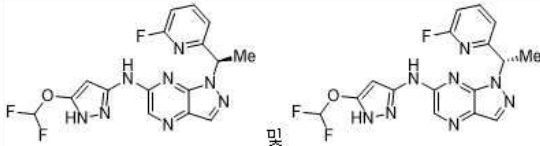
[0922]

	<p>(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RC1: 6-클로로-1-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 143); Pd₂(dba)₃/tBuXPhos 분취 -HPLC-5; SFC: Daicel AS, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 20% MeOH(0.2% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 151, (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.45-12.10 (br, 1H), 10.95-10.61 (br, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 5.91 (br s, 1H), 1.90 (d, 3H).</p> <p>피크 2, 실시예 152, (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 황색 고체; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.30 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 5.91 (br s, 1H), 1.90 (d, 3H).</p>
153 및 154	(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(5-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (R)-N-(5-

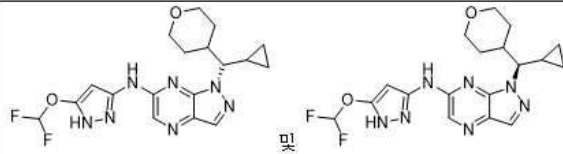
[0923]

	<p>(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(5-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(1-(5-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 144); tBuXPhos Pd G3 분취-HPLC-1; SFC: Daicel OZ 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 25% MeOH(0.2% MeOH/NH₃) 피크 1, 실시예 153, (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(5-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(5-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.45-12.10 (br, 1H), 10.95-10.61 (br, 1H), 8.50-8.45 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.69 (dt, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.73-6.64 (m, 1H), 5.90 (br s, 1H), 1.92 (d, 3H) 피크 2, 실시예 154, (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(5-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(5-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 황색 고체; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.45-12.10 (br, 1H), 11.05-10.61 (br, 1H), 8.50-8.45 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.68 (dt, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.71-6.64 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 1.92 (d, 3H).</p>
155 및 156	<p>(R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(6-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(6-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

[0924]

	<div style="text-align: center;">  </div> <p>아민-1; RC1: 6-클로로-1-(1-(6-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 145); Pd₂(dba)₃/tBuXPhos 분취 -HPLC-1; SFC: Daicel AD 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 30% MeOH(0.2% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 155, (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(6-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(6-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.24 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 1.91 (d, 3H).</p> <p>피크 2, 실시예 156, (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(6-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(6-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 황색 고체; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.50-12.10 (br, 1H), 11.05-10.75 (br, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 1.91 (d, 3H).</p>
157 및 158	<p>(S)-1-(사이클로프로필(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (R)-1-(사이클로프로필(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

[0925]

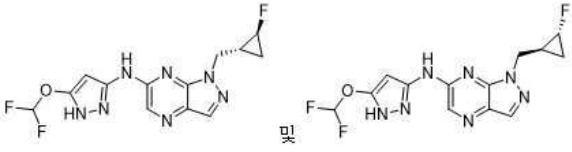


아민-1; RC1: 6-클로로-1-(사이클로프로필(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 125); BrettPhos Pd G4
분취-HPLC-1; SFC: Daicel OJ 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 40%
MeOH(0.2% MeOH/NH₃)

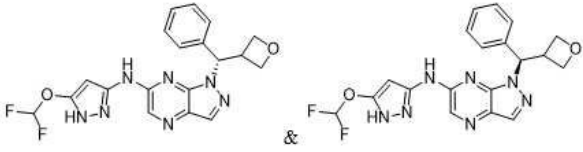
피크 1, 실시예 157, (S)-1-(사이클로프로필(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-1-(사이클로프로필(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 405 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.25-12.01 (br, 1H), 10.95-10.75 (br, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 1H), 0.71-0.69 (m, 1H), 0.56-0.55 (m, 1H), 0.27-0.23 (m, 1H), 0.06-0.05 (m, 1H).

피크 2, 실시예 158, (R)-1-(사이클로프로필(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-1-(사이클로프로필(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 405 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.12 (br s, 1H), 10.88 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.00 (d, 1H), 1.45-1.23 (m, 4H), 0.87-0.83 (m, 1H), 0.71-0.69 (m, 1H), 0.56-0.55 (m, 1H), 0.27-0.23 (m, 1H), 0.06-0.05 (m, 1H).

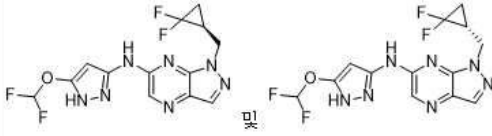
[0926]

<p>159 및 160</p>	<p>N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>아민-1; RC1: 트랜스-<i>rac</i>-6-클로로-1-(((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 160); Pd₂(dba)₃/^tBuXPhos 분취 -HPLC-1; SFC: Daicel OJ 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 15% IPA(0.5% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 159, N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 340 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12.24 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.90-4.71 (m, 1H), 4.40 (d, 2H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.15-1.02 (m, 1H), 0.82-0.78 (m, 1H).</p> <p>피크 2, 실시예 160, N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 340 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12.24 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.90-4.71 (m, 1H), 4.40 (d, 2H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.15-1.02 (m, 1H), 0.82-0.78 (m, 1H).</p>
------------------	--

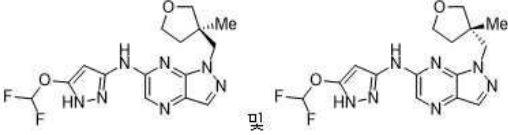
[0927]

<p>161 및 162</p>	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(옥세탄-3-일(페닐)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(옥세탄-3-일(페닐)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RC1: 6-클로로-1-(옥세탄-3-일(페닐)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 (제법 134); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취 -HPLC-1; SFC: Daicel OJ 20 x 250 mm, 10 mm; 50% MeOH(0.2% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 161, (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(옥세탄-3-일(페닐)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(옥세탄-3-일(페닐)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 414 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.49-11.18 (br, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 6.74 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.66-4.59 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 4.33 (t, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H).</p> <p>피크 2, 실시예 162, (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(옥세탄-3-일(페닐)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(옥세탄-3-일(페닐)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 414 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.15 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52-7.15 (m, 6H), 6.73 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.66-4.62 (m, 2H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.36-4.22 (m, 1H).</p>
<p>163 및 164</p>	<p>(S)-1-((2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (R)-1-((2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸)-N-(5-</p>

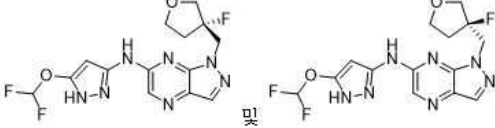
[0928]

	<p>6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-((2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 161); tBuXPhos Pd G3 분취-HPLC-1; SFC: Daicel OJ 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 15% IPA(0.5% MeOH/NH₃) 피크 1, 실시예 163, (S)-1-((2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-1-((2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 358 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.64-4.62 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 1H). 피크 2, 실시예 164, (R)-1-((2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-1-((2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 358 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.63-4.60 (m, 2H), 2.27-2.26 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 1H).</p>
<p>165 및 166</p>	<p>(R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((3-메틸테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((3-메틸테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

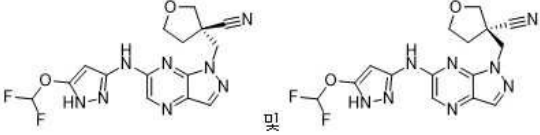
[0929]

	 <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-((3-메틸 테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 100); tBuXPhos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-1; SFC: Daicel OX 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 30% EtOH (0.5% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 165, (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((3-메틸 테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((3-메틸 테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.56 (br, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.45 (dd, 1H), 3.86-3.76 (m, 3H), 3.29 (d, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.00 (s, 3H).</p> <p>피크 2, 실시예 166, (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((3-메틸 테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((3-메틸 테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 366 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.19 (br s, 1H), 10.82 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.90 (br s, 1H), 4.53-4.40 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 3H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.00 (s, 3H).</p>
167 및 168	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((3-플루오로테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((3-플루오로테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

[0930]

	 <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-((3-플루오로테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(계법 101); tBuXPhos Pd G3 분취-HPLC-2; SFC: (Daicel AD 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 20% MeOH(0.2% MeOH/NH₃))</p> <p>피크 1, 실시예 167, (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((3-플루오로테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((3-플루오로테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 370 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.11-4.90 (m, 2H), 4.05-3.75 (m, 4H), 2.41-2.25 (m, 1H), 2.16-2.01 (m, 1H).</p> <p>피크 2, 실시예 168, (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((3-플루오로테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((3-플루오로테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 370 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.18 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.88 (dd, 1H), 4.04-3.75 (m, 4H), 3.37 (br s, 2H), 2.50-2.00 (m, 2H).</p>
169 및 170	<p>(S)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드로퓨란-3-카보나이트릴 및 (R)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드로퓨란-3-카보나이트릴</p>

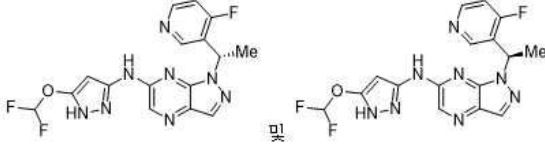
[0931]

	 <p>아민-1; RCl 3-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드로퓨란-3-카보나이트릴(제법 102)</p> <p>분취-HPLC-2; SFC: Daicel AD 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 20% MeOH(0.5% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 169, (S)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드로퓨란-3-카보나이트릴 또는 (R)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드로퓨란-3-카보나이트릴, 백색 고체; LCMS m/z = 377 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.27 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 2.39 (t, 2H).</p> <p>피크 2, 실시예 170, (R)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드로퓨란-3-카보나이트릴 또는 (S)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)테트라하이드로퓨란-3-카보나이트릴, 백색 고체; LCMS m/z = 377 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (br s, 1H), 11.03 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.90 (dd, 2H), 2.39 (t, 2H).</p>
171 및 172	<p>(1s,4s)-4-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로헥산-1-올 및 (1r,4r)-4-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로헥산-1-올</p>

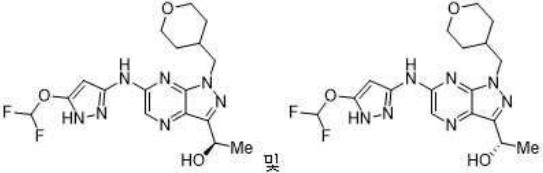
[0932]

	<div style="text-align: center;"> </div> <p>아민-1; RCl: 4-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로헥산-1-올(제법 158); tBuXPhos Pd G3</p> <p>분취-HPLC-5; SFC Daicel IG 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 30% MeOH(0.2% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 171, (1s,4s)-4-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로헥산-1-올 또는 (1r,4r)-4-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로헥산-1-올, 백색 고체; LCMS m/z = 380 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.26 (br s, 1H), 10.78 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.50 (t, 1H), 3.38-3.30 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 6H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.26-1.15 (m, 2H).</p> <p>피크 2, 실시예 172, (1r,4r)-4-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로헥산-1-올 또는 (1s,4s)-4-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로헥산-1-올, 백색 고체; LCMS m/z = 380 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.35-12.10 (br, 1H), 10.85-10.65 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.02 (br s, 1H), 4.43 (d, 2H), 4.29 (d, 2H), 3.75-3.70 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.45-1.26 (m, 4H), 1.25-1.22 (m, 2H).</p>
173 및 174	<p>(S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(4-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(4-플루오로피리딘-3-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

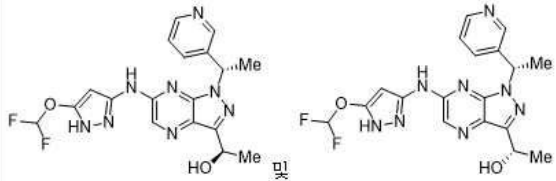
[0933]

	 <p>아민-1; RC1: 6-클로로-1-(1-(4-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 146); BrettPhos Pd G4 SiO₂, 75% EtOAc/PE; SFC: Daicel OX 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 35% MeOH(0.2% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 173, (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(4-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(4-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.50-11.90 (br s, 1H), 11.30-10.85 (br s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 1.90 (d, 3H).</p> <p>피크 2, 실시예 174, (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(4-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(4-플루오로피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민, 백색 고체; LCMS m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.25 (br s, 1H), 10.94 (br s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.28 (d, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.73 (br s, 1H), 5.94 (br s, 1H), 1.90 (d, 3H).</p>
175 및 176	<p>(R)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올 및 (S)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올</p>

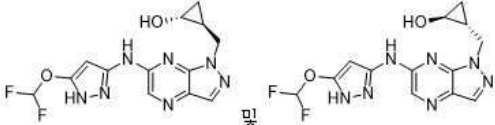
[0934]

	 <p>아민-1; RCI: 1-(6-클로로-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올(제법 75); BrettPhos Pd G4 역상 Isco(0 내지 70% MeCN/물 + 0.1% TFA). NaHCO₃ 로 중화됨; SFC: Daicel OJ 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 30% MeOH(0.2% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 175, (R)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올 또는 (S)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올, 백색 고체; LCMS m/z = 410 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.15 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.20 (d, 1H), 5.04 (q, 1H), 4.31 (d, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.58 (d, 3H), 1.42-1.27 (m, 6H).</p> <p>피크 2, 실시예 176, (S)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올 또는 (R)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올, 백색 고체; LCMS m/z = 410 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.15 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.20 (d, 1H), 5.04 (q, 1H), 4.31 (d, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.58 (d, 3H), 1.42-1.27 (m, 6H).</p> <p>177 및 178 (R)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((S)-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올 및</p>
--	---

[0935]

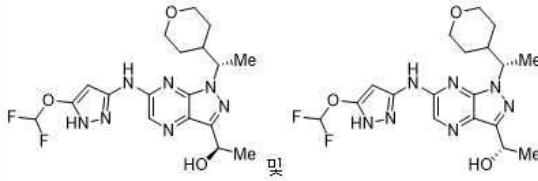
	<p>(S)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((S)-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올</p>  <p>아민-1; RCl: 1-(6-클로로-1-((S)-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올(제법 77); BrettPhos Pd G4</p> <p>역상-ISCO: (0 내지 80% MeCN/물 + 0.1% TFA). NaHCO₃로 중화됨; SFC: Daicel OD 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 30% MeOH(0.2% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 177, (R)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((S)-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올 또는 (S)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((S)-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올, 백색 고체; LCMS m/z = 417 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.25 (br s, 1H), 10.81 (br s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73 (dt, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 5.07-5.03 (m, 1H), 1.89 (d, 3H), 1.58 (d, 3H).</p> <p>피크 2, 실시예 178, (S)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((S)-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올 또는 (R)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((S)-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올, 백색 고체; LCMS m/z = 417 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.50-10.50 (br, 2H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73 (dt, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 5.07-5.03 (m, 1H), 1.89 (d, 3H), 1.58 (d, 3H).</p>
--	---

[0936]

<p>179 및 180</p>	<p>(1R,2S)-2-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-올 및 (1S,2R)-2-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-올</p>  <p>아민-1; RCl: 2-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-올(제법 185); BrettPhos Pd G4 분취-HPLC-1; SFC: Daicel OD 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 % MeOH(0.2% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 179, (1R,2S)-2-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-올 또는 (1S,2R)-2-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-올; LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.28 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 5.94 (br s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.49 (ddd, 2H), 1.23-1.17 (m, 1H), 0.65-0.62 (m, 1H), 0.42-0.40 (m, 1H).</p> <p>피크 2, 실시예 180, (1S,2R)-2-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-올 또는 (1R,2S)-2-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-올; LCMS m/z = 338 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.40-12.12 (br, 1H), 11.05-10.80 (br, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.00-5.92 (m, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.52-4.46 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 1H), 0.65-0.62 (m, 1H), 0.41-0.40 (m, 1H).</p>
<p>181 및 182</p>	<p>(R)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-(S)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-</p>

[0937]

일)에탄-1-올 및 (S)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((S)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올

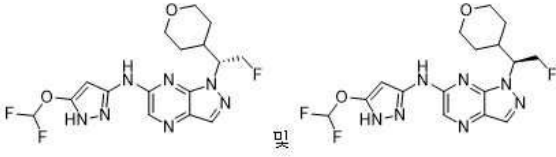


아민-1; RCl: 1-(6-클로로-1-((S)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올(제법 76); tBuXPhos Pd G3
 Isco: SiO₂ (0 내지 8% MeOH/DCM); SFC: Daicel OZ 20 x 250 mm, 10 mm;
 CO₂ 중 30% MeOH(0.2% MeOH/NH₃)

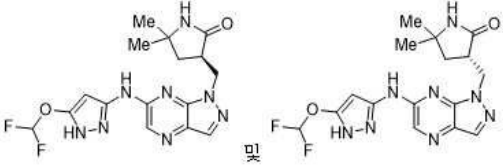
피크 1, 실시예 181, (R)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((S)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올 또는 (S)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((S)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올; LCMS m/z = 424 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.16 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.19 (d, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.39-1.33(m, 1H), 1.20-1.15 (m, 1H), 0.82-0.77 (m, 1H).

피크 2, 실시예 182, (S)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((S)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올 또는 (R)-1-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1-((S)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-3-일)에탄-1-올; LCMS m/z = 424 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.16 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.94 (s, 1H),

[0938]

	<p>5.19 (d, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.39-1.33(m, 1H), 1.20-1.15 (m, 1H), 0.82-0.77 (m, 1H).</p>
31 및 183	<p>(R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>  <p>아민-1; RCl: 6-클로로-1-(2-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 (제법 165); BrettPhos Pd G4 Isco: SiO₂ (75% EtOAc/PE). SFC: Daicel OX 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 25% IPA(0.2% MeOH/NH₃) 피크 1, 실시예 31, (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민. 피크 2, 실시예 183, (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민; LCMS m/z = 398 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.21 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H), 0.86-0.83 (m, 1H).</p>
184 및 185	<p>(R)-3-((6-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)-5,5-다이메틸피롤리딘-2-온 및</p>

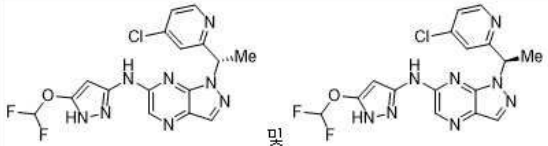
[0939]

	<p>(S)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)-5,5-다이메틸피롤리딘-2-온</p>  <p>아민-1; RC1: 3-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)-5,5-다이메틸피롤리딘-2-온(계법 166); tBuXPhos Pd G3 분취-HPLC-1; SFC: Daicel OJ 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 35% MeOH(0.2% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 184, (R)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)-5,5-다이메틸피롤리딘-2-온 또는 (S)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)-5,5-다이메틸피롤리딘-2-온; LCMS m/z = 393 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.37 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.54 (dd, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 1.85 (dd, 1H), 1.70 (dd, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).</p> <p>피크 2, 실시예 185, (S)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)-5,5-다이메틸피롤리딘-2-온 또는 (R)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)-5,5-다이메틸피롤리딘-2-온; LCMS m/z = 393 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.37 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).</p>
186 및 187	<p>(S)-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (R)-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-</p>

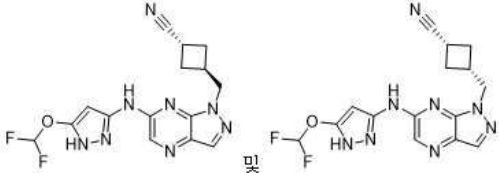
[0940]

	<p>일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>아민-3; RCl: 6-클로로-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 83); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-4; SFC: Daicel AD-H 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 25% IPA(MeOH 중 1% NH₃ 7M)</p> <p>피크 1, 실시예 186, (S)-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민; LCMS m/z = 355 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.74 (br s, 1H), 10.59 (br s, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.23-8.19 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.37 (br s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.94 (d, 3H).</p> <p>피크 2 실시예 187, (R)-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-1-(1-(4-플루오로피리딘-2-일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민; LCMS m/z = 355 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.74 (br s, 1H), 10.62 (br s, 1H), 8.60-8.55 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.94 (d, 3H).</p>
<p>188 및 189</p>	<p>(S)-1-(1-(4-클로로피리딘-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (R)-1-(1-(4-클로로피리딘-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

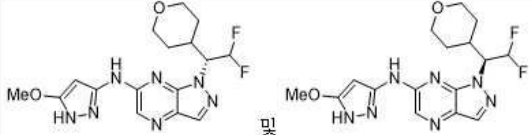
[0941]

	 <p>아민-1; 6-클로로-1-(1-(4-클로로피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 148); BrettPhos Pd G4 분취-HPLC-3; SFC: Daicel OJ 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 15% MeOH(0.2% DEA) 피크 1, 실시예 188, (S)-1-(1-(4-클로로피리딘-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-1-(1-(4-클로로피리딘-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민; LCMS m/z = 407 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.31 (br s, 1H), 10.85(br s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.55-6.52 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 1.93 (d, 3H).</p> <p>피크 2, 실시예 189, (R)-1-(1-(4-클로로피리딘-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-1-(1-(4-클로로피리딘-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민; LCMS m/z = 407 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.32 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.22 (d, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.53 (br s, 1H), 5.85 (br s, 1H), 1.93 (d, 3H).</p>
190 및 191	<p>(1r,3r)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로부탄-1-카보나이트릴 및 (1s,3s)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로부탄-1-카보나이트릴</p>

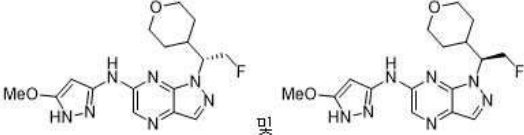
[0942]

	 <p>아민-1; 3-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로부탄-1-카보나이트릴(제법 175); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취 -HPLC-1; SFC: Daicel AD 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 15% IPA(0.5% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 190, (1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로부탄-1-카보나이트릴 또는 (1<i>s</i>,3<i>s</i>)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로부탄-1-카보나이트릴; LCMS <i>m/z</i> = 361 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12.23 (br s, 1H), 10.97 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 5H).</p> <p>피크 2, 실시예 191, (1<i>s</i>,3<i>s</i>)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로부탄-1-카보나이트릴 또는 (1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로부탄-1-카보나이트릴; LCMS <i>m/z</i> = 361 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12.23 (br s, 1H), 10.93 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.53 (d, 2H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H).</p>
192 및 193	<p>(<i>R</i>)-1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-<i>N</i>-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (<i>S</i>)-1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-<i>N</i>-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민</p>

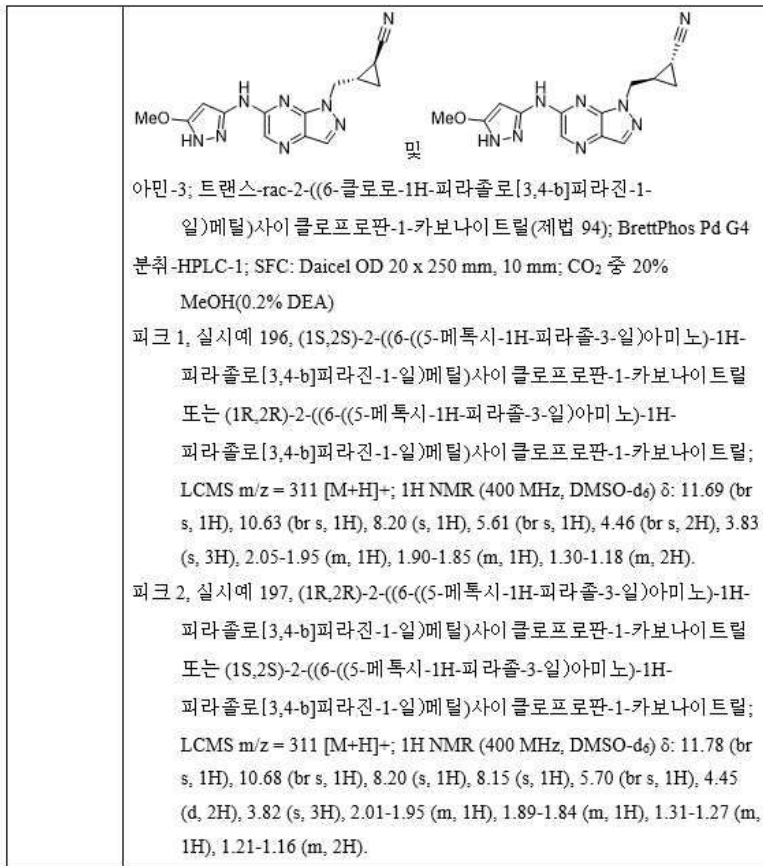
[0943]

	 <p>아민-3; 6-클로로-1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 93); BrettPhos Pd G4 분취-HPLC-3; SFC: DaiceI OJ 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 25% MeOH(0.2% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 192, (R)-1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민; LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.75 (br s, 1H), 10.82 (br s, 1H), 8.23 (s, 2H), 6.57 (t, 1H), 5.65-5.45 (br s, 2H), 3.80-3.70 (m, 5H), 3.30-3.18 (m, 2H), 1.81 (d, 1H), 1.52-1.25 (m, 3H), 1.00 (d, 1H).</p> <p>피크 2, 실시예 193, (S)-1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-1-(2,2-다이플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민; LCMS m/z = 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.75 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 6.56 (t, 1H), 5.54 (br s, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 1H), 1.01-0.98 (m, 1H).</p>
194 및 195	(R)-1-(2-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 (S)-1-(2-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민

[0944]

	 <p>아민-3; 6-클로로-1-(2-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 165); BrettPhos Pd G4</p> <p>분취-HPLC-1; SFC: Daicel AD 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 45% MeOH(0.2% MeOH/NH₃)</p> <p>피크 1, 실시예 194, (R)-1-(2-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (S)-1-(2-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민; LCMS m/z = 362 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.66 (br s, 1H), 10.67 (br s, 1H), 8.25-8.15 (m, 2H), 5.63-5.53 (m, 1H), 5.41-5.28 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H), 0.88-0.83 (m, 1H).</p> <p>피크 2, 실시예 195, (S)-1-(2-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 (R)-1-(2-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민; LCMS m/z = 362 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.67 (br s, 1H), 10.66 (br s, 1H), 8.20 (s, 2H), 5.64 (br s, 1H), 5.29 (br s, 1H), 5.10-4.85 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 5H), 3.50 (t, 1H), 3.16 (t, 1H), 2.40-2.20 (m, 1H), 1.75 (d, 1H), 1.44 (q, 1H), 1.26 (q, 1H), 0.88 (d, 1H).</p>
196 및 197	(1S,2S)-2-((6-((5-메톡시-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카보나이트릴 및 (1R,2R)-2-((6-((5-메톡시-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로프로판-1-카보나이트릴

[0945]



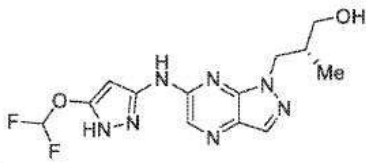
[0946]

[0947]

실시예 198

[0948]

(*R*)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-*b*]피라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올



[0949]

[0950]

파트 1. 다이옥산(3mL) 중 메틸 (*R*)-3-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-*b*]피라진-1-일)-2-메틸프로판오에이트(제법 95, 100mg, 0.39 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(59mg, 0.39 mmol), *t*-BuXphos Pd G3(31mg, 0.04 mmol) 및 KOAc(98mg, 1.0 mmol)의 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 0-75% EtOAc/PE)에 의해 정제시켜 (*R*)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-*b*]피라진-1-일)-2-메틸프로판오에이트(80mg, 56%)를 제공하였다. LCMS *m/z* = 368 [M+H]⁺

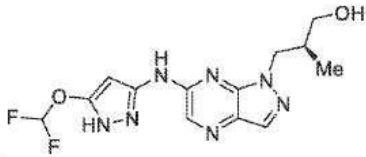
[0951]

파트 2. LiAlH₄(17mg, 0.45 mmol)를 THF(5mL) 중 (*R*)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-*b*]피라진-1-일)-2-메틸프로판오에이트(파트 1, 80mg, 0.22 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하고, 이어서 5시간 동안 20°C에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 MeOH(5점적)로 반응중지시키고, 이어서 진공 중 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂, 30-90% EtOAc/PE)에 이어서, 분취-HPLC-1에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서 제공하였다(30mg, 41%). LCMS *m/z* = 340 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.31 (br s, 1H), 10.82 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.44-4.30 (m, 2H), 3.39-3.27 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 1H), 0.81 (d, 3H).

[0952]

실시예 199

[0953] (S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올

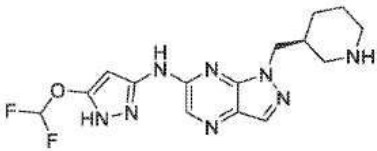


[0954]

[0955] 표제의 화합물은, 메틸 (S)-3-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)-2-메틸프로판오에이트(제법 105) 및 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민으로부터, 실시예 198에 기재된 유사한 2-파트 절차를 사용하여 제조하였다. 분취-HPLC-5에 의해 정제시켜 표제의 화합물(46.4mg, 34%)을 제공하였다. LCMS $m/z = 340 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.43-4.29 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 1H), 0.81 (d, 3H).

[0956] 실시예 200

[0957] (S)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(피페리딘-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



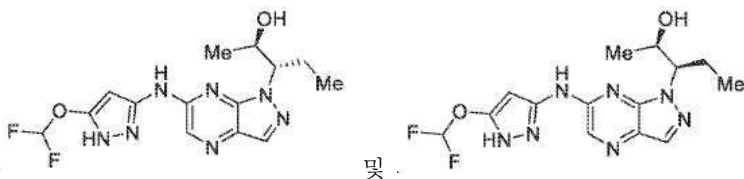
[0958]

[0959] 파트 1. 다이옥산(5mL) 중 tert-부틸 (S)-3-((6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(제법 104, 300mg, 0.85 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(190mg, 1.28 mmol), BrettPhos Pd G4(20mg, 0.21 mmol) 및 KOAc(251mg, 2.56 mmol)의 혼합물을 90°C에서 하룻밤 N_2 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , 80% EtOAc/PE)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (S)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(250mg, 63%)를 제공하였다. LCMS $m/z = 413 [M+H]^+$

[0960] 파트 2. THF(20mL) 중 tert-부틸 (S)-3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(파트 1, 250mg, 0.53 mmol)의 용액에 TFA(0.5mL)를 25°C에서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 건조상태로 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC-4에 의해 정제시켜 표제의 화합물(24.4mg, 12%). LCMS $m/z = 365 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.15-6.12 (m, 1H), 4.58-3.97 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.49-2.23 (m, 3H), 1.77-1.52 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 1H).

[0961] 실시예 201 및 202

[0962] (2R,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)펜탄-2-올 및 (2R,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)펜탄-2-올



[0963]

[0964] THF(20mL) 중 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((2R)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)펜탄-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(제법 188, 250mg, 0.53 mmol)의 용액에 TFA(0.5mL)를 25°C에서 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 건조상태로 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC-4에 의해 정제시켜 표제의 화합물의 혼합물(16.0mg, 12%)을 제공하였다. 이 혼합물을

카이럴-SFC(Daicel IC, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 30% MeOH(0.2% MeOH/NH₃))에 의해 분리시켜 표제의 화합물을 제공하였다.

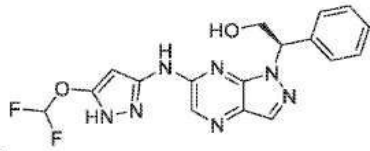
[0965] 피크 1, 실시예 201, (2R,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)펜탄-2-올 또는 (2R,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)펜탄-2-올(8mg): LCMS m/z = 354 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.18 (br s, 1H), 10.91 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.01-5.99 (m, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 2H), 0.79 (d, 3H), 0.61 (t, 3H).

[0966] 피크 2, 실시예 202, (2R,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)펜탄-2-올 및 (2R,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)펜탄-2-올, 백색 고체 (8mg): LCMS m/z = 354 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.18 (br s, 1H), 10.91 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 2.25-1.90 (m, 2H), 0.79 (d, 3H), 0.61 (t, 3H).

[0967] 실시예 203

[0968] (R)-2-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)-2-페닐에탄-1-올

[0969]



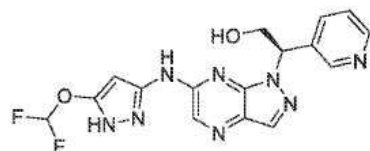
[0970] 파트 1. 다이옥산(20mL) 중 (R)-6-클로로-1-(1-페닐-2-((트라이아이소프로필실릴)옥시)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 130, 700mg, 1.62 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(363mg, 2.44 mmol), BrettPhos Pd G4(20mg, 0.21 mmol) 및 KOAc(478mg, 4.87 mmol)의 혼합물을 90°C에서 하룻밤 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 진공 중 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 66% EtOAc/PE)에 의해 정제시켜 (R)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-페닐-2-((트라이아이소프로필실릴)옥시)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민을 황색 고체로서 제공하였다(260mg, 29%). LCMS m/z = 544 [M+H]⁺.

[0971] 파트 2. TBAF/THF(3mL) 중 파트 1(250mg, 0.20 mmol)의 화합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조상태로 증발시키고, 잔사를 분취-HPLC-4에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(116mg, 62%). LCMS m/z = 388 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.21 (br s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.43-7.23 (m, 5H), 7.31 (t, 1H), 6.23-6.19 (m, 1H), 6.01 (br s, 1H), 5.03 (t, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H).

[0972] 실시예 204

[0973] (R)-2-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)-2-(피리딘-3-일)에탄-1-올

[0974]



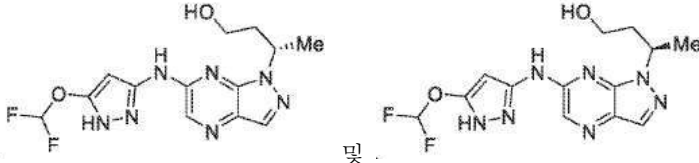
[0975] 표제의 화합물은 (R)-6-클로로-1-(1-(피리딘-3-일)-2-((트라이아이소프로필실릴)옥시)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 137) 및 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민으로부터 실시예 203에 기재된 것과 유사한 2-파트 방법을 사용하여 제조하였다. 분취-HPLC-1에 의한 정제는 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(78.8mg, 45%). LCMS m/z = 389 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.28 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.39-

6.35 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H).

[0976] 실시예 205 및 206

[0977] (S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)부탄-1-올 및 (R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)부탄-1-올

[0978]



[0979] 표제의 화합물은, 6-클로로-1-(4-((트리아이소프로필실릴)옥시)부탄-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 (제법 167) 및 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민으로부터, 실시예 203에 대해서 기재된 바와 같은 유사한 2-파트 방법을 사용하여, 제조하였다. 분취-HPLC-1에 이어서 분취-SFC(Daicel OZ 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 20% MeOH(0.2% MeOH/NH₃))를 수행하였다.

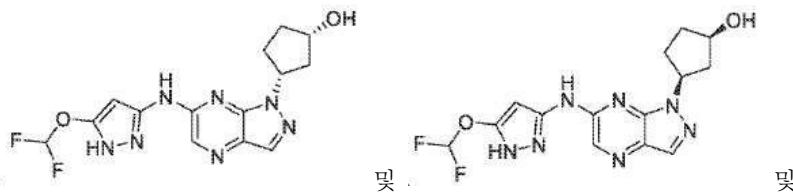
[0980] 피크 1. 실시예 205. (S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)부탄-1-올 또는 (R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)부탄-1-올, 백색 고체; LCMS m/z = 340 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.23 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.49 (d, 3H).

[0981] 피크 2. 실시예 206. (R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)부탄-1-올 또는 (S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)부탄-1-올, 백색 고체; LCMS m/z = 340 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.22 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.49 (d, 3H).

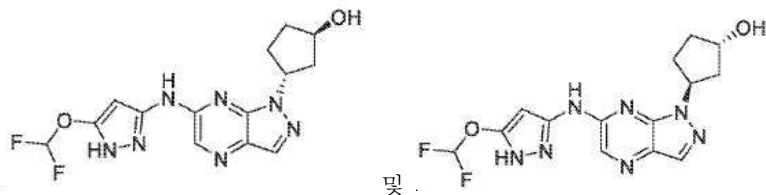
[0982] 실시예 207, 208, 209 및 210

[0983] (1S,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로펜탄-1-올 및 (1R,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로펜탄-1-올 및 (1R,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로펜탄-1-올 및 (1S,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로펜탄-1-올

[0984]



[0985]



[0986] 파트 1. 다이옥산(10mL) 중 3-(6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로펜탄-1-올(제법 132, 200mg, 0.837 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(124mg, 0.837 mmol), t-BuXPhos Pd G3(66.5mg, 0.0837 mmol) 및 KOAc(246mg, 2.51 mmol)의 혼합물을 N₂(3x)로 탈기시키고, 이어서 100℃에서 3시간 동안 N₂ 하에 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 실리카겔 상에서의

플래시 칼럼 크로마토그래피(80% EtOAc/PE)에 의해 정제시켜 잔사를 제공하였으며, 이를 분취-HPLC-3에 의해 더욱 정제시켜 중간체 생성물 1(150mg, 50%) 및 중간체 생성물 2(50mg, 16%)를 제공하였다.

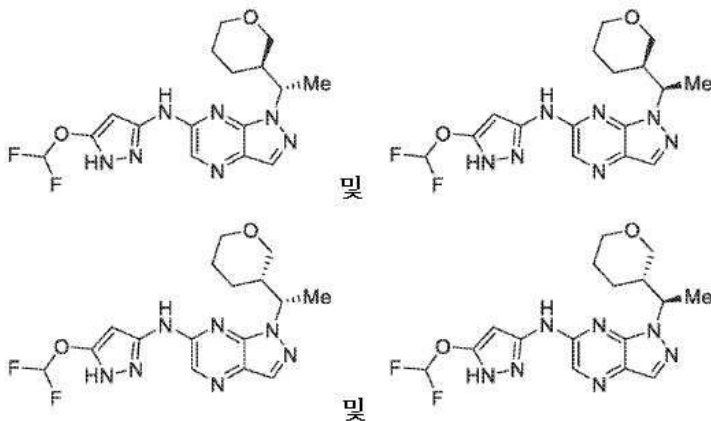
- [0987] 파트 2. 중간체 생성물 1을 카이랄-SFC(Daicel IG, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 25% MeOH(0.2% MeOH/NH₃))에 의해 더욱 정제시켜 피크 1 및 피크 2를 황색 고체로서 제공하였다.
- [0988] 피크 1, 실시예 207, (1S,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올 또는 (1R,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올 또는 (1R,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올 또는 (1S,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올(51.4mg); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.27 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.67-5.63 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H).
- [0989] 피크 2, 실시예 208, (1R,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올 또는 (1S,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올 또는 (1R,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올 또는 (1S,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올(63mg); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.27 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.67-5.63 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H).
- [0990] 파트 3. 중간체 생성물 2를 카이랄-SFC(Daicel IG, 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 20% MeOH(0.2% MeOH/NH₃))에 의해 정제시켜 피크 3 및 피크 4를 황색 고체로서 제공하였다.
- [0991] 피크 3, 실시예 209, (1R,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올 또는 (1S,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올 또는 (1S,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올 또는 (1R,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올(16.7mg); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.25 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.80 (m, 2H).
- [0992] 피크 4, 실시예 210, (1S,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올 또는 (1R,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올 또는 (1S,3R)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올 또는 (1R,3S)-3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)사이클로헥탄-1-올(17.4mg); LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.25 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.80 (m, 2H).
- [0993] 실시예 211, 212, 213 및 214
- [0994] 1-((S)-1-((R)-1,4-다이옥산-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 1-((S)-1-((S)-1,4-다이옥산-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 1-((R)-1-((R)-1,4-다이옥산-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 1-((R)-1-((S)-1,4-다이옥산-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민

(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(15.2mg); LCMS $m/z = 382 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.27 (br s, 1H), 10.83 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 3H), 1.41 (d, 3H).

[1003] 피크 4, 실시예 214, 1-((R)-1-((S)-1,4-다이옥산-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 1-((S)-1-((R)-1,4-다이옥산-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 1-((R)-1-((R)-1,4-다이옥산-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 1-((S)-1-((S)-1,4-다이옥산-2-일)에틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(15.2mg); LCMS $m/z = 382 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.27 (br s, 1H), 10.83 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 3H), 1.41 (d, 3H).

[1004] 실시예 215, 216, 217 및 218

[1005] N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((R)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((R)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 및 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



[1006]

[1007] 파트 1. 다이옥산(10mL) 중6-클로로-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 (제법 89, 300mg, 1.12 mmol) 및 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(250mg, 1.68 mmol)의 용액에 tBuXPhos Pd G3(177mg, 0.224 mmol) 및 KOAc(219mg, 2.24 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 N_2 로 퍼지시키고, 이어서 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조상태로 증발시키고, 잔사를 분취-HPLC-1에 의해 정제시켜 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민을 백색 고체로서 제공하였다(44mg, 10%). LCMS $m/z = 380 [M+H]^+$.

[1008] 파트 2. N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(파트 1)을 카이럴-SFC(Daicel OJ; 20 x 250 mm, 10 mm; CO₂ 중 15% MeOH(0.2% MeOH/NH₃))에 의해 더욱 정제시켜 표제의 화합물을 제공하였다. LCMS $m/z = 380 [M+H]^+$

[1009] 피크 1, 실시예 215, N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((R)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((R)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(0.9mg): 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.19 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.30 (t, 1H),

5.97 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.35-1.23 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 1H).

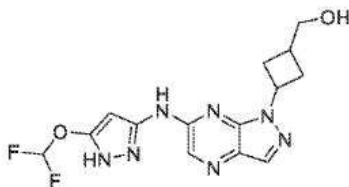
[1010] 피크 2, 실시예 216,
 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((R)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로
 [3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((R)-테트라하이드로-2H-피
 란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-
 ((S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-
 1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(2.8mg):
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.40-12.30 (br, 1H), 10.95-10.72 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H),
 7.30 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.07-
 2.05 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.35-1.23 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 1H).

[1011] 피크 3, 실시예 217,
 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로
 [3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((R)-테트라하이드로-2H-피
 란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-
 ((S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-
 1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((R)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(3.5mg):
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.40-12.30 (br s, 1H), 10.95-10.72 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s,
 1H), 7.30 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.15-3.12 (m,
 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.48-
 1.33 (m, 2H).

[1012] 피크 4, 실시예 218,
 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로
 [3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((R)-1-((R)-테트라하이드로-2H-피
 란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-
 ((S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민 또는 N-(5-(다이플루오로메톡시)-
 1H-피라졸-3-일)-1-((S)-1-((R)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(5.6mg):
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.19 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.31 (t, 1H),
 5.97 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 3.02-2.96 (m,
 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.48-1.33 (m, 2H).

[1013] 실시예 219

[1014] (3-(6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸-6-일)사이클로부틸)메탄올



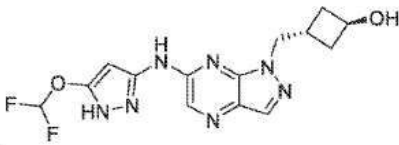
[1015]

[1016] 파트 1. 다이옥산(12mL) 중 1-(3-((벤질옥시)메틸)사이클로부틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 176,
 410mg, 1.24 mmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(184mg, 1.24 mmol), KOAc(364mg, 3.72 mmol) 및
 BrettPhos Pd G4(114mg, 0.124 mmol)의 혼합물을 90°C에서 14시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을
 진공 중 농축시켜, 잔사를 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(33% EtOAc/PE)에 의해 정제시켜 1-(3-((벤질옥
 시)메틸)사이클로부틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(230mg,
 42%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 442 [M+H]⁺.

[1017] 파트 2. EtOAc(18mL) 중 1-(3-((벤질옥시)메틸)사이클로부틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(파트 1, 200mg, 0.453 mmol) 및 Pd/C(10% 습식, 80mg)의 혼합물을 주위 온도에서 H₂하에 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 Celite®의 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC-2에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(59mg, 37%). LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.26 (br s, 1H), 10.75 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.73 (t, 1H), 3.64-3.61 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 3H), 2.30-2.25 (m, 2H).

[1018] 실시예 220

[1019] 1-(3-((6-((5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-1-일)메틸)사이클로부탄-1-일)올

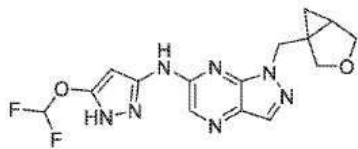


[1020]

[1021] MeOH(10mL) 중 1-(((1r,3r)-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민(제법 191, 350mg, 0.792 mmol)의 용액에 25℃에서 Pd/C(200mg)를 첨가하고, 이 혼합물을 H₂하에 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 분취-HPLC-3에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서 제공하였다(66.6mg, 23%). LCMS m/z = 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.70-10.85 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.01-4.93 (m, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.28-4.21 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H).

[1022] 실시예 221

[1023] 1-(3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일메틸)-N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



[1024]

[1025] 파트 1: 3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일메탄올(85.5mg, 0.75 mmol) 및 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(77.0mg, 0.50 mmol)을 THF(6mL)에 용해시키고, DIAD(121.2mg, 0.60 mmol) 및 트라이페닐포스핀 수지(83.3mg, 3.0 mmol/g, 0.25 mmol)를 N₂ 하에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 진탕시켰다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(5mL)로 희석시키고, EtOAc(5mL)와 H₂O(5mL) 간에 분배시켰다. 합한 유기층을 세척하고(2x 2.5mL), 건조시키고(Na₂SO₄), 감압하에 농축시켜 1-(3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진을 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 파트 2에서 사용하였다.

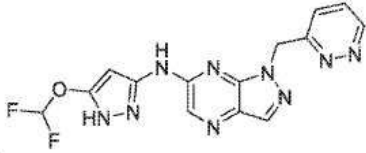
[1026] 파트 2. tert-부틸 3-아미노-5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-1-카복실레이트(제법 30, 99.6mg, 0.40 mmol), 1-(3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일메틸)-6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(파트 1, 0.40 mmol), K₃P₁₀(253.2mg, 1.20 mmol) 및 XantPhos Pd G3(19.0mg, 0.015mmol)의 혼합물을 t-AmOH(5mL)에 실온에서 N₂ 하에 배합하고, 얻어진 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc(5mL)로 희석시키고, 물(3x 5mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄) 증발시켜 tert-부틸 3-((1-(3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-일)아미노)-5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-1-카복실레이트를 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 파트 3에서 사용하였다.

[1027] 파트 3. tert-부틸 3-((1-(3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-일)아미노)-5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-1-카복실레이트(파트 2, 0.30 mmol)를 DCM(1.5mL)에 용해시키고, HCl-다이옥

산(1.5mL, 4 M)을 실온에서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 30°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물(10.8mg, 6%)을 제공하였다. LCMS m/z = 364 [M+H]⁺;

[1028] 실시예 222

[1029] N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(피리다진-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민

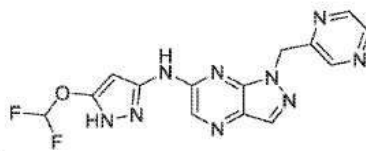


[1030]

[1031] 표제의 화합물(13.9, 8%)을 피리다진-3-일메탄올, 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 및 tert-부틸 3-아미노-5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-1-카복실레이트(제법 30)로부터 실시예 221에 기재된 바와 같은 유사한 3-파트 프로토콜을 사용하여 제조하였다. LCMS m/z = 360 [M+H]⁺.

[1032] 실시예 223

[1033] N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(피라진-2-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민

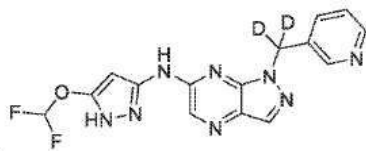


[1034]

[1035] 표제의 화합물(12.4mg, 7%)은, 피라진-2-일메탄올, 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 및 tert-부틸 3-아미노-5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-1-카복실레이트(제법 30)로부터, 실시예 221에 기재된 것과 유사한 3-파트 프로토콜을 사용하여 제조하였다. LCMS m/z = 360 [M+H]⁺.

[1036] 실시예 224

[1037] N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(피리딘-3-일메틸-d2)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



[1038]

[1039] 파트 1: THF 중 니코틴산(1.33g, 10.8 mmol)의 용액을 LiAlD₄(0.5g, 11.9 mmol) 0°C에서 첨가하고, RT에서 15 시간 동안 교반하였다. D₂O(0.5mL)를 첨가하고, 이어서 D₂O 중 15% NaOD(0.5mL)를 첨가하고, 이어서 D₂O(1.5mL)를 첨가하였다. 여과시키고, 여과액을 농축시켜 피리딘-3-일메탄-d₂-올(0.84g, 70%)을 연황색 오일로서 제공하였다. MS (ES+) C₆H₅D₂NO 요구치: 111, 실측치: 112 [M+H]⁺

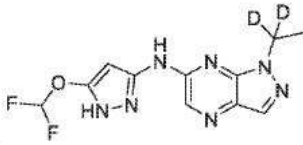
[1040] 파트 2: THF(10mL) 중 피리딘-3-일메탄-d₂-올(파트 1, 200mg, 1.79 mmol), 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(276mg, 1.79 mmol) 및 PPh₃(541mg, 2.68 mmol)의 교반 용액에 DIAD(937mg, 3.58 mmol)를 0°C에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 실온에서 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 PE/EA(10:1 내지 5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 6-클로로-1-(피리딘-3-일메틸-d₂)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(210mg, 47% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다. MS (ES+) C₁₁H₆D₂C₁N₅ 요구치: 247, 실측치: 248 [M+H]⁺.

[1041] 파트 3: 다이옥산(6mL) 중 6-클로로-1-(피리딘-3-일메틸-d₂)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(파트 2, 210mg, 847 μmol), 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민(126mg, 847 μmol), KOAc(248mg, 2.54 mmol) 및 Brett Phos Pd G4(40mg)의 혼합물을 100°C에서 N₂ 하에 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를

PE/EA(2:1 내지 1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 조질의 생성물(180mg)을 제공하였다. 조질의 생성물을 분취-HPLC(이동상: A = 물(0.1% NH₄HCO₃), B = 아세트나이트릴; 구배: B = 15%-95%, 18분; 칼럼: Xtimate 10um 150A 21.2X250mm)에 의해 정제시켜 표제의 생성물(145.7mg, 47.5% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ES+) C₁₅H₁₀D₂F₂N₈O 요구치: 360, 실측치: 361 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.31 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.50-7.12 (m, 2H), 5.88 (s, 1H)

[1042] 실시예 225

[1043] N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-(에틸-1,1-d₂)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민

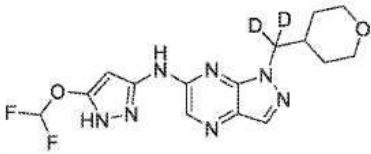


[1044]

[1045] 표제의 화합물(49mg, 30%)은, 1-하이드록시에탄-1,1-d₂, 클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 및 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민으로부터, 실시예 224에 기재된 것과 유사한 3-파트 프로토콜에 따라서 제조하였다. MS (ES+) C₁₁H₉D₂F₂N₇O 요구치: 297, 실측치: 298 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.21 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.32 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 1.34 (s, 3H).

[1046] 실시예 226

[1047] N-(5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸-d₂)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민

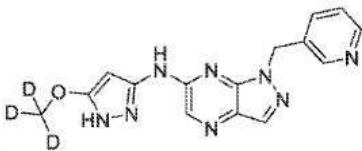


[1048]

[1049] 표제의 화합물(86.9mg, 23%)을 메틸 테트라하이드로-2H-피란-4-카복실레이트, 클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피라진 및 5-(다이플루오로메톡시)-1H-피라졸-3-아민으로부터 실시예 224에 기재된 바와 같은 유사한 3-파트 프로토콜을 사용하여 제조하였다. MS (ES+) C₁₅H₁₅D₂F₂N₇O₂ 요구치: 367, 실측치: 368[M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.21 (br. s., 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.32 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 4H).

[1050] 실시예 227

[1051] N-(5-(메톡시-d₃)-1H-피라졸-3-일)-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진-6-아민



[1052]

[1053] 파트 1: DCM(10mL) 중 메탄-d₃-올-d(1.0g, 27.7 mmol) 및 트라이에틸아민(5.6g, 55.4 mmol)의 혼합물에 메탄설포닐 클로라이드(3.1g, 27.7 mmol)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 DCM으로 희석시키고, 물로 세척하고, 염수. 유기층을 농축시켰다. 잔사를 다음 단계에서 직접 사용하였다(파트 3).

[1054] 파트 2: HOAc(200mL) 중 5-아미노-2,4-다이하이드로-3H-피라졸-3-온(11.0g, 0.11 mol) 및 아이소벤조퓨란-1,3-다이온(17.0g, 0.11 mol)의 혼합물을 2시간 동안 120℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 rt로 냉각시켰다. 석출물을 여과에 의해 수집하여 2-(5-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(20.0g, yield 80%)을 회색 고체로서 제공하였다. MS (ES+) C₁₁H₇N₃O₃ 요구치: 229, 실측치: 230 [M+H]⁺.

[1055] 파트 3: DMF(10mL) 중 2-(5-옥소-4,5-다이하이드로-1H-피라졸-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(파트 2, 1.0g,

4.36 mmol), 메틸-d3 메탄설포네이트(파트 1, 1.2g, 8.72 mmol) 및 K₂CO₃(493mg, 4.36 mmol)의 혼합물을 35°C에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공 중 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH = 4:1로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(5-(메톡시-d3)-1H-피라졸-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(2.8g, 조질의 생성물)을 황색 오일로서 제공하였다. MS (ES+) C₁₂H₆D₃N₃O₃ 요구치: 246, 실측치: 247 [M+H]⁺.

[1056] 파트 4: EtOH(6mL) 중 2-(5-(메톡시-d3)-1H-피라졸-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(파트 3, 2.8g, 조질물)의 혼합물에 하이드라진 수화물(2mL)을 첨가하고, 이어서 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 DCM/MeOH = 2:1로 용리시키는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-(메톡시-d3)-1H-피라졸-3-아민(0.8g)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ES+) C₄H₄D₃N₃O 요구치: 116, 실측치: 117 [M+H]⁺.

[1057] 파트 5: 다이옥산(10mL) 중 메틸 6-클로로-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피라진(제법 35, 400mg, 1.63 mmol), 5-(메톡시-d3)-1H-피라졸-3-아민(파트 4, 0.8g, 조질물), BrettPhos Pd G4(24mg, 0.24 mmol) 및 아세트산칼륨(479mg, 4.89 mmol)의 혼합물을 90°C에서 하룻밤 동안 N₂ 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(이동상: A = 물(0.1% NH₄HCO₃), B = 아세토나이트릴; 구배: B = 15%-95%, 18분; 칼럼: Xtimate 10um 150A 21.2X250mm)에 의해 정제시켜 표제의 생성물(19.9mg, 4% 수율)을 제공하였다. MS (ES+) C₁₅H₁₁D₃N₈O 요구치: 325, 실측치: 326 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.79 (br.s, 1H), 10.67 (br.s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.59 (br. s, 1H).

[1058] **생물학적 실시예 1.**

[1059] 본 개시내용의 화합물의 저해 효과는, 100mM 2-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일] 에탄설포산(HEPES), pH 7.5, 10mM MgCl₂, 0.015% Brij-35, 1mM 다이티오트레이톨(DTT), 1.0% 다이메틸설폭사이드(DMSO) 중에서 아데노신-5'-트라이포스페이트(ATP) 및 다양한 농도의 테스트 화합물의 존재하에 7.5 마이크로몰의 형광 표지된 펩타이드 기질인 5-FAM-QSPKKG-CONH₂(FL-펩티드 18, 퍼킨 엘머, 760362)를 인산화시키는 사이클린 단백질의 복합체에서 CDK 효소의 효소 인산화 활성을 측정하는 생화학적 검정에서 측정하였다. 검정은 사이클린 단백질과의 복합체에서 CDK 효소의 ATP Km에서 또는 1.0mM ATP에서 수행하였다. 10% 내지 20% 사이의 총 펩타이드가 실온(25°C)에서 인산화될 때까지 반응을 진행시키고 35mM 2,2',2'',2'''-(에탄-1,2-다이일다이나이트릴로)테트라아세트산(EDTA)으로 종결시켰다. 생성물은 인산화된 펩타이드(생성물)와 기질이 전기 영동적으로 분리되고 측정되는 Caliper 이동성 변화 검출 방법을 사용하여 검출하였다. 퍼센트 활성은 화합물의 로그 농도 및 겐보기 IC₅₀을 생성하는 점에 대해서 플로팅하였다. 상이한 사이클린 단백질과 복합되어 다음과 같은 CDK 효소가 이러한 분석에 사용되었다:

[1060] 검정에 사용된, CDK1/사이클린 B1,GST-태그(BPS, 40454), 1.5nM

[1061] 검정에 사용된, CDK2/사이클린 E(Eurofins, 14-475), 1.25nM

[1062] 테스트 화합물의 생물학적 검정 데이터는 아래 표 1에 제공되어 있다. CDK2/사이클린 E 돌연변이체에 대한 저해 활성에 대해서 다음 지정이 사용된다: 10nM 이하 = A; 10 초과 내지 20nM = B; 20 초과 내지 30nM = C; 30 초과 내지 100nM = D 및 100 초과 = E. 저해 CDK1/사이클린 B1에 대해서, GST-태그: 500nM 이상 = A; 100 미만 내지 500nM = B; 100nM 미만 = C.

표 1

표 형식의 데이터

실시예 번호	CDK2/ 사이클린	CDK1/ 사이클린
	E1	B1
	IC50 (nM)	IC50 (nM)
1	A	B
2	A	B
3	A	B
4	A	A
5	A	A
6	D	A
7	A	B
8	A	C
9	A	A
10	A	C
11	C	A
12	D	A
13	A	C
14	B	A
15	D	A
16	A	A
17	A	B
18	C	A
19	A	B
20	A	A
21	C	A
22	A	B
23	A	B
24	A	B
25	D	A
26	E	A
27	A	B

[1063]

28	C	A
29	A	A
30	C	A
31	A	C
32	C	A
33	A	B
34	B	A
35	A	A
36	C	A
37	C	A
38	A	B
39	C	A
40	B	A
41	A	A
42	C	A
43	A	A
44	B	A
45	A	A
46	A	A
47	A	A
48	A	A
49	A	B
50	A	A
51	A	B
52	D	A
53	A	A
54	D	A
55	A	A
56	B	A
57	D	A
58	A	A
59	A	A

[1064]

60	A	A
61	A	A
62	A	A
63	A	B
64	C	A
65	A	C
66	A	C
67	A	A
68	B	A
69	D	A
70	A	B
71	B	A
72	A	A
73	B	A
74	C	A
75	C	A
76	C	A
77	A	B
78	D	A
79	C	A
80	A	A
81	A	A
82	C	A
83	A	A
84	A	A
85	B	A
86	A	A
87	A	B
88	A	A
89	A	A
90	D	A
91	C	A

[1065]

92	A	A
93	A	A
94	A	A
95	C	A
96	D	A
97	A	A
98	B	A
99	A	A
100	B	A
101	A	B
102	C	A
103	C	A
104	A	B
105	A	B
106	A	B
107	C	A
108	A	A
109	A	B
110	A	B
111	A	A
112	C	A
113	D	A
114	A	B
115	D	A
116	A	A
117	A	B
118	A	B
119	A	A
120	A	A
121	D	A
122	C	A
123	A	A

[1066]

124	A	B
125	C	A
126	A	C
127	C	A
128	D	A
129	A	B
130	A	B
131	D	A
132	D	A
133	C	A
134	B	A
135	B	A
136	B	A
137	A	B
138	C	A
139	B	A
140	B	A
141	A	A
142	A	B
143	B	A
144	A	C
145	E	A
146	C	A
147	A	A
148	A	A
149	D	A
150	B	A
151	A	A
152	C	A
153	B	A
154	C	A
155	D	A

[1067]

156	A	A
157	D	A
158	D	A
159	A	A
160	C	A
161	D	A
162	E	A
163	A	A
164	B	A
165	D	A
166	A	B
167	C	A
168	D	A
169	C	A
170	E	A
171	B	A
172	B	A
173	C	A
174	E	A
175	A	B
176	A	B
177	A	A
178	A	A
179	D	A
180	C	A
181	A	A
182	A	A
183	D	A
184	D	A
185	D	A
186	B	A
187	E	A

[1068]

188	D	A
189	E	A
190	E	A
191	A	B
192	E	A
193	B	A
194	A	B
195	E	A
196	E	A
197	C	A
198	D	A
199	D	A
200	C	A
201	E	A
202	D	A
203	D	A
204	C	A
205	D	A
206	E	A
207	B	A
208	A	A
209	E	A
210	E	A
211	D	A
212	E	A
213	B	A
214	B	A
215	A	C
216	B	A
217	D	A
218	A	C
219	C	A

[1069]

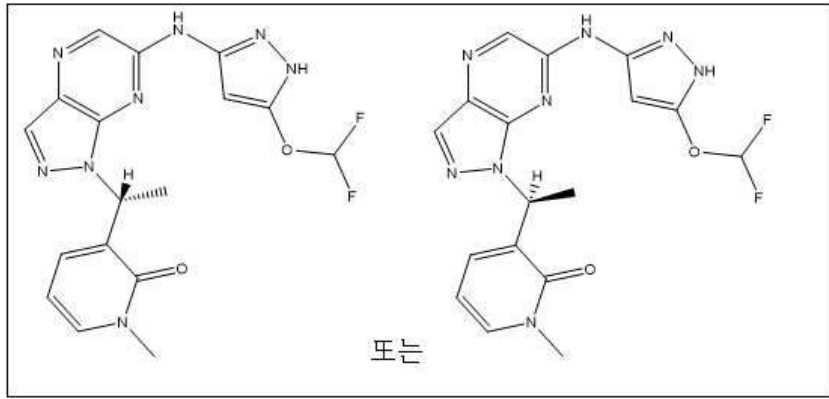
220	D	A
221	D	A
222	A	A
223	C	A
224	A	A
225	D	A
226	A	B
227	B	A

[1070]

[1071]

본 명세서에 개시되지 않은 추가의 화합물도 생물학적 실시예 1에 기재된 검정에서 테스트되었으며, 하나를 제외하고 모두 CDK2/사이클린 E1에 대해서 10 마이크로몰 미만의 저해 활성을 가졌다. CDK2/사이클린 E1에 대해 10 마이크로몰 초과 저해 활성을 갖는 하나의 화합물이 표 2에 표시되어 있다.

표 2



[1072]