



등록특허 10-2708936



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월25일

(11) 등록번호 10-2708936

(24) 등록일자 2024년09월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 473/00 (2006.01) A61K 31/522 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07D 473/00 (2013.01)  
A61K 31/522 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2018-7017482  
(22) 출원일자(국제) 2016년11월18일  
심사청구일자 2021년11월15일  
(85) 번역문제출일자 2018년06월20일  
(65) 공개번호 10-2018-0095539  
(43) 공개일자 2018년08월27일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/062837  
(87) 국제공개번호 WO 2017/087837  
국제공개일자 2017년05월26일  
(30) 우선권주장  
62/258,162 2015년11월20일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
US20141139 A  
WO2008051494 A1

(73) 특허권자  
포르마 세라퓨틱스 인크.  
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 노스 비콘 스트리트 300 스위트 501  
(72) 발명자  
벽멜터, 알렉산드레 조셉  
미국 01720 매사추세츠주 액턴 프로스펙트 스트리트 139 #5  
이오안니디스, 스테파노스  
미국 01760 매사추세츠주 나틱 페넬스콧 로드 8  
(74) 대리인  
(뒷면에 계속)  
양영준, 이상남

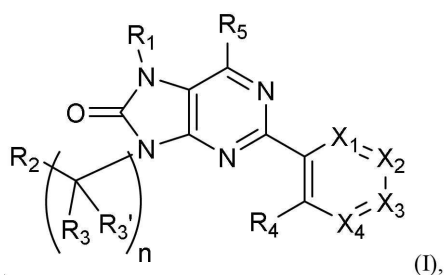
전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 윤은영

(54) 발명의 명칭 유비퀴틴-특이적 프로테아제 1 억제제로서의 퓨리논

# (57) 요약

본 출원은 암, 및 다른 USP1 관련 질병 및 장애의 치료에 유용하고, 하기 화학식 (I)을 갖는, USP1의 억제제에 관한 것이다:



(상기 화학식 (I) 중, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3'</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, 및 n은 본원에 기술된 바와 같다).

(52) CPC특허분류

**A61P 35/00** (2018.01)

(72) 발명자

**팔로우스, 브루스**

미국 01460 매사추세츠주 리틀턴 발드윈 힐 로드 25

**구스타프손, 개리**

미국 06877 코네티컷주 릿지필드 릿지크레스트 드라이브 33

**왕, 밍화**

미국 01720 매사추세츠주 액턴 스쿼렐 힐 30

**카라멜라, 저스틴 에이.**

미국 02141 매사추세츠주 캄브릿지 시아라파 스트리트 121 #3

**왕, 종귀**

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 얼 스트리트 19

**프리첸, 에드워드 엘.**

미국 06357 코네티컷주 니안틱 피치 트리 라인 2

**린, 지안**

미국 01720 매사추세츠주 액턴 비치너트 스트리트 3

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기로부터 선택되는 화합물:

9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

2-(2-사이클로프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

2-(2-사이클로프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

9-(4-(1H-피라졸-1-일)-벤질)-2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;  
또는

2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 화합물이 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

#### 청구항 3

청구항 1에 있어서, 화합물이 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

#### 청구항 4

청구항 1에 있어서, 화합물이 2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

#### 청구항 5

청구항 1에 있어서, 화합물이 2-(2-사이클로프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

#### 청구항 6

청구항 1에 있어서, 화합물이 2-(2-사이클로프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-

일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

#### 청구항 7

청구항 1에 있어서, 화합물이 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

#### 청구항 8

청구항 1에 있어서, 화합물이 9-(4-(1H-피라졸-1-일)-벤질)-2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

#### 청구항 9

청구항 1에 있어서, 화합물이 2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

#### 청구항 10

청구항 1에 있어서, 화합물이 2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

#### 청구항 11

청구항 1에 있어서, 화합물이 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

#### 청구항 12

청구항 1에 있어서, 화합물이 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

#### 청구항 13

암을 치료하기 위한, 청구항 1 내지 12 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

청구항 13에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 부형제, 희석제 또는 계면활성제를 더 포함할 수 있는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 15

삭제

#### 청구항 16

삭제

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

## 청구항 36

삭제

## 청구항 37

삭제

## 청구항 38

삭제

## 청구항 39

삭제

## 청구항 40

삭제

## 청구항 41

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

### [0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2015년 11월 20일에 출원된 미국가출원 번호 제62/258,162호에 대한 이익 및 우선권을 주장하고, 이의 전체 내용은 본원에 그 전문이 참조로 포함되어 있다.

### [0003] 기술분야

[0004] 본원은 USP1 효소와 관련된 질병 또는 장애의 치료시 유용한 유비퀴틴-특이적 프로테아제 1(USP1)의 억제제에 관한 것이다. 구체적으로, 본 출원은 USP1를 억제하는, 화합물 및 이의 조성물, USP1와 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법, 그리고 이들 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

### [0005] 본원의 배경

[0006] 유비퀴틴화는 기질로부터 유비퀴틴을 탈접합함으로써 다양한 세포 과정을 조절하는 탈유비퀴틴화 효소(DUB)의 계열을 수반하는 가역적 프로세스이다. DUB는 대략 100개 인간 유전자에 의해 암호화되고, 6개의 계열로 분류되고, 최대 계열은 50개를 넘는 구성원을 함유하는 유비퀴틴-특이적 프로테아제(USP)이다. DUB 및 그것의 기질 단백질은 종종 암에서 탈조절되고, 표적화한 특이 DUB 계열 구성원이 종양 발생 기질의 유비퀴틴화 및 후속 열화 및 종양 미세환경의 종양 성장, 생존, 분화 및 유지에 관여된 다른 핵심 단백질의 활성을 증강함으로써 항종양 활성을 일으킬 수 있다는 가설을 지지한다. (Hussain, S., 등, "DUB 및 암:종양유전자, 비-종양유전자 및 종양 억제인자로서 탈유비퀴틴화 효소의 역할." *Cell Cycle* **8**, 1688-1697 (2009))

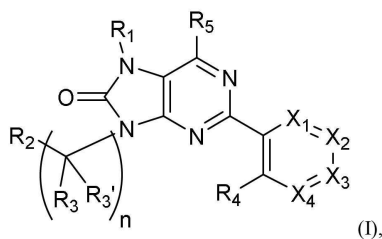
[0007] USP1은 DUB의 USP 하위계열의 시스테인 이소펩티다아제이다. (Nijman, S. M. B., *et al.* "The deubiquitinating enzyme USP1 regulates the fanconi anemia pathway." *Mol. Cell* **17**, 331-339 (2005)) 전장 인간 USP1은 Cys90, His593 및 Asp751로 구성된 촉매성 트리아드를 포함하는 785-아미노산으로 구성된다. (Villamil, M. A., *et al.*, "Serine phosphorylation is critical for the activation of ubiquitin-specific protease 1 and its interaction with WD40-repeat protein UAF1." *Biochem.* **51**, 9112-9113 (2012)) USP1는 그 스스로는 상대적으로 불활성이고, 완전한 효소 활성은 USP12 및 USP46의 활성에 화합도 되고 그 활성을 조절도 하는 보조인자인 UAF1를 가진 헤테로이량체성 복합체에 화합되었을 때에만 달성된다. (Cohn, M. A., *et al.*, "A UAF1-Containing Multisubunit Protein Complex Regulates the Fanconi Anemia Pathway." *Mol. Cell* **28**, 786-797 (2007))

- [0008] USP1는 암에 관련된 상이한 프로세스에 관여된 다양한 세포 표적을 탈유비퀴틴화한다. 예를 들면, USP1는 트랜스리전 합성(TLS)에서의 핵심 단백질인 PCNA(증식 세포 핵 항원) 및 판코니 빈혈(FA) 경로에서의 핵심 단백질인 FANCD2(판코니 빈혈 그룹 상보성 그룹 D2)를 탈유비퀴틴화한다. (Nijman, S. M. B. *et al.* "The deubiquitinating enzyme USP1 regulates the Fanconi anemia pathway." *Mol.Cell* **17**, 331-339 (2005); Huang, T. T. *et al.*, "Regulation of monoubiquitinated PCNA by DUB autocleavage." *Nat. Cell Biol.* **8**, 339-347 (2006)) 이들 DNA 손상 반응(DDR) 경로는 DNA 가교화합제, 예컨대 시스플라틴, 미토마이신 C, 디에폭시부탄, 이온화 방사선 및 자외선 방사선에 의해 유도된 DNA 손상의 치유에 있어서 필수적이다.
- [0009] USP1-결핍 마우스의 마우스 배아 섬유아세포(MEF)에 대한 생체내 연구는 염색질에서 Ub-PCNA 및 Ub-FANCD2의 증가된 수준을 보여주었고, 손상된 FANCD2 병소를 실례로 보여주었고, 그 병소는 상동성 재조합 치유에 있어서 결함이 있다. 닭 세포(DT40)에서 *USP1* 유전자의 파괴는 DNA 가교화합제 과민증을 초래하는 것으로 나타났다. (Oestergaard, V. H. *et al.* Deubiquitination of FANCD2 Is Required for DNA Crosslink Repair. *Mol. Cell* **28**, 798-809 (2007)) 또한, siRNA에 의한 인간 세포주에서의 USP1 고갈은 트랜스리전(translesion) 합성에 특화된 DNA 폴리머라제의 증가된 보충과 함께 상승된 Ub-PCNA 수준을 초래한다. (Cohn, M. A. *et al.*, "A UAF1-Containing Multisubunit Protein Complex Regulates the Fanconi Anemia Pathway." *Mol.Cell* **28**, 786-797 (2007); Huang, T. T. *et al.*, "Regulation of monoubiquitinated PCNA by DUB autocleavage." *Nat. Cell Biol.* **8**, 339-347 (2006))
- [0010] DDR 경로에서 단백질 동역학을 조절하는 것 외에도, USP1은 ID1과 CHEK1의 안정화를 통해 아교모세포종에서 종양 줄기 세포 유지 및 방사선 저항성을 촉진하며 기본 나선-루프-나선(bHLH) 전사 인자를 길항하는 DNA 화합(ID)의 억제제의 탈유비퀴틴화 및 안정화를 통해 증식과 분화를 조절하는 역할을 한다. (Lee, J.-K. *et al.*, "USP1 targeting impedes GBM growth by inhibiting stem cell maintenance and radioresistance" *Neuro. Oncol.* 1-11 (2015). Doi: 10.1093/neuonc/nov091) U2OS 세포에서 USP1의 shRNA 녹다운은 ID 단백질을 통한 세포주기 정지를 유도하고 143B 인간 골육종 이종 이식에서 USP1의 shRNA 녹다운은 종양 성장 결과를 억제한다. (Williams, S. A. *et al.*, "USP1 deubiquitinates ID proteins to preserve a mesenchymal stem cell program in osteosarcoma." *Cell* **146**, 918-930 (2011))
- [0011] 따라서 소분자 억제제를 사용하는 USP1의 억제는 암 및 기타 장애에 쓰이는 치료법이 될 가능성이 있다. 이러한 이유로, USP1의 강력한 소분자 억제제에 대한 상당한 필요성이 여전히 남아있다.

## 발명의 내용

### [0012] 출처의 요약

- [0013] 본 출처의 제1 양상은 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 동위원소, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체에 관한 것이다:



[0014]

[0015] 상기 화학식 (I) 중:

[0016]  $X_1$  은  $CR_6$  또는 N 이며;

[0017]  $X_2$  은  $CR_7$  또는 N 이며;

[0018]  $X_3$  은  $CR_8$  또는 N 이며;

[0019]  $X_4$  은  $CR_9$  또는 N 이며;

[0020]  $R_1$  은 H,  $-CD_3$ ,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬,  $(C_3-$

C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며: 할로젠, -OR<sub>20</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>, -NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>, -NR<sub>20</sub>C(O)R<sub>21</sub>, -C(O)NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, -NR<sub>20</sub>C(O)NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -NR<sub>20</sub>S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>, -S(O)<sub>r</sub>NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, -NR<sub>20</sub>S(O)<sub>r</sub>NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -S(O)<sub>r</sub>R<sub>20</sub>, -P(O)R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, 옥소, 및 -Si((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>3</sub>;

[0021] R<sub>2</sub> 는 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴, 헤테로아릴, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R<sub>10</sub> 으로 치환되며;

[0022] R<sub>3</sub> 은 H, D, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 아미노알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로젠 -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, 또는 CN이며;

[0023] R<sub>3'</sub> 은 H, D, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 아미노알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로젠 -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, 또는 CN이며;

[0024] R<sub>3</sub> 및 R<sub>3'</sub> 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 R<sub>3</sub> 및 R<sub>3'</sub> 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;

[0025] R<sub>4</sub> 는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로사이클로알킬, 할로젠, -OH, -NH<sub>2</sub>, CN, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -NR<sub>20</sub>C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -S(O)<sub>p</sub>(NH)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 또는 -NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 알콕시는 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 할로젠, -OH, -S(O)<sub>r</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -S(O)<sub>r</sub>(NH)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -SF<sub>5</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, 및 -C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>; 그리고 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, 및 할로젠으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며; 또는

[0026] R<sub>4</sub> 및 X<sub>4</sub> 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 R<sub>17</sub> 로 선택적으로 치환된 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 R<sub>4</sub> 및 X<sub>4</sub> 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 R<sub>17</sub> 로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 환을 형성하며; 또는 R<sub>4</sub> 및 X<sub>4</sub> 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 R<sub>17</sub> 로 선택적으로 치환된 (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) 사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 R<sub>4</sub> 및 X<sub>4</sub> 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 R<sub>17</sub> 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;

[0027] R<sub>5</sub> 는 H, D, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알콕시, 할로젠, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, CN, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub> 또는 -NR<sub>13</sub>C(O)R<sub>14</sub> 이며; 또는

[0028] R<sup>1</sup> 및 R<sup>5</sup> 는 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;

[0029] 각 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, 및 R<sub>9</sub> 는 독립적으로, 각 경우에, H, D, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬 환, 헤테로사이클로알킬, 또는 할로젠이며, 여기서 상기 알킬은 하나 이상의 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시로 선택적으로 치환되며;

[0030] 각 R<sub>10</sub> 은 각 경우에 독립적으로 D, -CD<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, 할로젠, -C(O)R<sub>14</sub>, -C(O)OR<sub>13</sub>, -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>13</sub>C(O)R<sub>14</sub>, -NR<sub>13</sub>C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>13</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -CN, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>6</sub>-

C<sub>14</sub>) 아릴, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로아릴, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로사이클로알킬, -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-아릴, -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로아릴, -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 또는 -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R<sub>11</sub> 로 선택적으로 치환되고, 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 알콕시는 하나 이상의 R<sub>12</sub> 로 선택적으로 치환되며; 또는

[0031] 이들이 부착된 원자와 함께 인접한 원자상의 2개의 R<sub>10</sub> 은 하나 이상의 R<sub>11</sub> 로 선택적으로 치환된 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 2개의 R<sub>10</sub> 은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 R<sub>11</sub> 로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 2개의 R<sub>10</sub> 은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 R<sub>11</sub> 로 선택적으로 치환된 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 2개의 R<sub>10</sub> 은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 R<sub>11</sub> 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 이들이 부착된 동일 원자상의 2개의 R<sub>10</sub> 은 하나 이상의 R<sub>11</sub> 로 선택적으로 치환된 스피로사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 이들이 부착된 동일 원자상의 2개의 R<sub>10</sub> 은 하나 이상의 R<sub>11</sub> 로 선택적으로 치환된 스피로헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;

[0032] 각 R<sub>11</sub> 은 각 경우에 독립적으로 D, -CD<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알콕시, 할로젠, CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -S(O)<sub>q</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴, 헤테로아릴, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -S(O)<sub>q</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, 및 -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>; 또는

[0033] 인접한 원자상의 2개의 R<sub>11</sub> 은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며; 인접 원자상의 2개의 R<sub>11</sub> 은 이들이 부착된 원자와 함께 (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 인접 원자상의 2개의 R<sub>11</sub> 은 이들이 부착된 원자와 함께 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 2개의 R<sub>11</sub> 은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로아릴 환을 형성하며; 또는

[0034] 이들이 부착된 원자와 함께 2개의 R<sub>11</sub> 은 C=O을 형성하며;

[0035] 각 R<sub>12</sub> 는 각 경우에 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>C(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>C(O)R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>16</sub>, 또는 -C(O)NH(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬이며;

[0036] 각 R<sub>13</sub> 은 각 경우에 독립적으로 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬이며;

[0037] 각 R<sub>14</sub> 는 각 경우에 독립적으로 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로사이클로알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴, 또는 -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로아릴이며, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하기로 선택적으로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며: (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 할로알콕시, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -OH, -NH<sub>2</sub>, CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, 및 -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>; 또는

[0038] R<sub>13</sub> 및 R<sub>14</sub> 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 하나 이상의 R<sub>23</sub> 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;

[0039] 각 R<sub>15</sub> 은 각 경우에 독립적으로 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬이며;

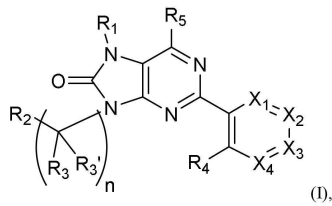
- [0040] 각  $R_{16}$  는 각 경우에 독립적으로 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_2-C_6)$  할로알킬,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 또는  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로아릴이며, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 및 헤테로아릴은 하기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $(C_1-C_4)$  알킬,  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  할로알킬,  $(C_1-C_4)$  할로알콕시, 및 할로젠;
- [0041] 각  $R_{17}$  는 각 경우에 독립적으로  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬, 할로젠, -OH, -NH<sub>2</sub>, 또는 CN이며;
- [0042] 각  $R_{18}$  및  $R_{19}$  는 각 경우에 독립적으로 H 또는  $(C_1-C_4)$  알킬이며; 또는
- [0043]  $R_{18}$  및  $R_{19}$  는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;
- [0044] 각  $R_{20}$ ,  $R_{21}$  및  $R_{22}$  는 각 경우에 독립적으로 H,  $(C_1-C_4)$  알킬, 또는  $(C_6-C_{14})$  아릴이며;
- [0045] 각  $R_{23}$  은 하기로부터 독립적으로 선택되며:  $(C_1-C_4)$  알킬,  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  할로알콕시, 할로젠,  $-C(O)(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)O(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-C(O)$ 헤테로사이클로알킬, -OH, -NH<sub>2</sub>, 및 CN, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는  $(C_1-C_4)$  알콕시 및 -OH로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며; 또는
- [0046] 이들이 부착된 동일한 원자상의 2개의  $R_{23}$  은 스피로헤테로사이클로알킬 환을 형성하며; 그리고
- [0047] 각각의 m, n, p, q, 및 r은 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.
- [0048] 본 출원의 또 다른 양태는 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1 (USP1)의 억제와 관련된 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1 (USP1)의 조절과 관련된 질병 또는 장애 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0049] 본원의 또 다른 양태는 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1(USP1)를 억제하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효한 양의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0050] 본 출원의 또 다른 양태는 암 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 암 치료가 필요한 환자에게 유효한 양의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 투여하는 것을 포함한다.
- [0051] 본 출원의 또 다른 양태는 암 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 암 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 투여하는 것을 포함한다.
- [0052] 본 출원의 또 다른 양태는 DNA 손상과 관련된 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 DNA 손상과 관련된 질병 또는 장애 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0053] 본원의 또 다른 양태는 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1(USP1)에 의하여 조절된 DNA 수선 활성을 억제하거나 감소시키는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효한 양의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0054] 본 출원의 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 부형제, 희석제 또는 계면활성제를 더 포함할 수 있다.
- [0055] 본원의 또 다른 양태는 USP1 억제와 관련된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체

에 관한 것이다.

- [0056] 본원의 또 다른 양태는 암을 치료 또는 예방하기 위한 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다.
- [0057] 본원의 또 다른 양태는 DNA 손상과 관련된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다.
- [0058] 본원의 또 다른 양태는 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1 (USP1)에 의하여 조절된 DNA 수선 활성을 억제하거나 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다.
- [0059] 본원의 또 다른 양태는 USP1 억제와 관련된 질병을 치료 또는 예방하기 위한 의약품의 조제에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 용도에 관한 것이다.
- [0060] 본 출원의 또 다른 양태는 암을 치료하거나 예방하기 위한 약제를 제조하는 데 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 용도에 관한 것이다.
- [0061] 본원의 또 다른 양태는 DNA 손상과 관련된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약품의 조제에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 용도에 관한 것이다.
- [0062] 본원의 또 다른 양태는 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1 (USP1)에 의하여 조절된 DNA 수선 활성을 억제하거나 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 용도에 관한 것이다.
- [0063] 본 출원은 추가로, 비제한적으로 암을 포함하는, 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1 (USP1)의 조절과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체를, 상기 질환 또는 장애 중 적어도 하나를 앓는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0064] 본 출원은 암 및 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1(USP1)의 조절과 관련된 다른 질병과 같은 질병의 치료에 있어서 치료제인 USP1의 억제제를 제공한다.
- [0065] 본 출원은 또한 공지된 USP1 억제제에 비해 완화된 효능 및 안전성 프로파일을 갖는 화합물 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 암을 비롯한 다양한 유형의 질병의 치료에 있어서 USP1 효소에 대한 신규한 작용 기전을 갖는 약제를 제공한다. 궁극적으로, 본 출원은 USP1 효소와 관련된 질병 및 장애의 치료를 위한 신규한 약리적 전략을 의료계에 제공한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0066] 본 출원은 활성 USP1을 억제할 수 있는 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 본 출원은 USP1이 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체의 치료적으로 유효한 양을 필요로 하는 환자에게 그것을 투여함으로써 역할을 하는 질병 또는 장애를 치료, 예방 또는 완화하는 방법을 특징으로 한다. 본 출원의 방법은 USP1 효소의 활성을 억제함으로써 다양한 USP1 의존성 질병 및 장애의 치료에 사용될 수 있다. USP1의 억제는 암을 포함하지만, 이에 국한되지 않는 질병의 치료, 예방 또는 완화에 대한 신규한 접근법을 제공한다.
- [0067] 본 출원의 제1 양태에서, 화학식(I)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 동위원소, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체가 기술된다:



[0068]

[0069]

(상기 화학식(I) 중,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ , 및  $n$ 은 상기 본원에 기술된 바와 같다).

[0070]

본 출원의 세부사항은 하기 첨부된 상세한 설명에서 설명된다. 본 출원에 기재된 것들과 유사하거나 균등한 방법들 및 재료들이 본 출원을 실시 또는 테스트함에 사용될 수 있으나, 본 명세서에 예시적인 방법들 및 재료들을 기재한다. 본 출원의 그 외 다른 특징, 목적 및 이점들은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명확해 질 것이다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 내용에서 명확히 달리 언급이 없는 한 단수형은 또한 복수형을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 출원이 속하는 분야의 숙련가가 일반적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 인용되는 모든 특허 및 문헌들은 본 명세서에 전부 참고문헌으로 포함된다.

[0071]

## 정의

[0072]

관사 "하나 (a, an)"는 본 명세서에서 이 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나 이상(즉, 적어도 하나)을 언급하기 위해 사용된다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 둘 이상의 요소를 의미한다.

[0073]

본 명세서에서 용어 "및/또는"은 달리 언급이 없는 한 "및" 또는 "또는"중 하나를 의미하기 위해 사용된다.

[0074]

용어 "선택적으로 치환된"은, 주어진 화학적 모이어티(예컨대, 알킬기)가 다른 치환체(예컨대, 헤테로원자)에 결합될 수 있는(그러나 이것일 필요는 없는) 것을 의미한다. 예를 들어, 선택적으로 치환된 알킬기는, 완전 포화된 알킬 사슬(즉, 순수한 탄화수소)일 수 있다. 택일적으로, 동일한 선택적으로 치환된 알킬 그룹은 수소와 상이한 치환체들을 가질 수 있다. 예를 들면, 알킬 그룹은, 사슬을 따라 임의의 지점에서 할로젠 원자, 하이드록실 그룹, 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 치환체에 결합될 수 있다. 그러므로 용어 "선택적으로 치환된"은 주어진 화학적 모이어티가 다른 작용기들을 내포할 가능성이 있으나, 임의의 다른 작용기들을 반드시 가져야 할 필요는 없음을 의미한다. 기술된 그룹의 선택적인 치환에 사용된 적합한 치환체는 비제한적으로 하기를 포함한다: 할로젠, 옥소, -OH, -CN, -COOH, -CH<sub>2</sub>CN, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, -OH, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, -OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, -NH<sub>2</sub>, -NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬), -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, -S(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 및 S(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬)<sub>2</sub>. 이러한 치환체는 그 자체로 선택적으로 치환될 수 있다. 본 명세서에 사용된 "선택적으로 치환된"은 아래에 기술된 의미로 치환되거나 비치환된 것을 지칭하기도 한다.

[0075]

본 명세서에서 사용되는 용어 "치환된"은 특정 그룹 또는 모이어티가 하나 이상의 적합한 치환체를 보유하고, 치환체들이 하나 이상의 위치에서 특정 그룹 또는 모이어티에 연결될 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 사이클로알킬로 치환된 아릴은 사이클로알킬이 하나의 결합으로 아릴 중 하나의 원자에 연결되거나 아릴과 융합하여 둘 이상의 공통 원자를 공유함으로써 연결됨을 나타낼 수 있다.

[0076]

본 명세서에서 사용되는 용어 "치환되지 않은"은 특정 그룹이 치환체를 전혀 보유하지 않음을 의미한다.

[0077]

달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 용어 "아릴"은 단환 또는 이환 그룹, 가령, 페닐, 바이페닐 또는 나프틸을 비롯하여, 1 내지 3개의 방향족 환을 가지는 환형, 방향족 탄화수소 그룹을 의미한다. 두 개의 방향족 환(이환계, 등)을 함유하는 경우, 아릴 기의 방향족 환은 단일점에서 연결(예를 들면, 바이페닐), 또는 융합(예를 들면, 나프틸)될 수 있다. 아릴 기는 임의의 부착 지점에서 하나 이상의 치환체, 예컨대, 1 내지 5개 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다. 예시적인 치환체는 비제한적으로 하기를 포함한다: -H, -할로젠, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, -OH, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, -OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, NH<sub>2</sub>, NH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬), N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, -S(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 및 S(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬)<sub>2</sub>. 이러한 치환체는 그 자체로 선택적으로 치

환될 수 있다. 더욱이 2개의 융합된 환을 내포하는 경우, 본 명세서에서 정의된 아릴 기는 완전 포화된 환과 융합된, 불포화되거나 부분적으로 포화된 환을 가질 수 있다. 이러한 아릴 그룹들의 예시적인 환계에는, 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라센일, 페날렌일, 페난트렌일, 인단일, 인텐일, 테트라하이드로나프탈렌일, 테트라하이드로벤조아놀렌일, 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0078] 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, "헤테로아릴"은, N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 환 헤테로원자를 함유하고 나머지 환 원자가 C인, 5 내지 24개의 환 원자의 1가의 단환식 방향족 라디칼, 또는 다환식 방향족 라디칼을 의미한다. 본 명세서에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴은 또한 헤테로원자가 N, O 또는 S로부터 선택되는 이환식 헤테로방향족 기를 의미한다. 방향족 라디칼은 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 선택적으로 치환된다. 예에는, 퓨릴, 티엔일, 피롤릴, 피리디, 피라졸일, 피리미딘일, 이미다졸일, 이속사졸일, 옥사졸일, 옥사디아졸일, 피라진일, 인돌일, 티오펜-2-일, 퀴놀릴, 벤조피란일, 이소티아졸일, 티아졸일, 티아디아졸, 인다졸, 벤즈이미다졸일, 티에노[3,2-b]티오펜, 트리아졸일, 트리아지닐, 이미다조[1,2-b]피라졸일, 퓨로[2,3-c]피리딘일, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 인다졸일, 피롤로[2,3-c]피리딘일, 피롤로[3,2-c]피리딘일, 피라졸로[3,4-c]피리딘일, 티에노[3,2-c]피리딘일, 티에노[2,3-c]피리딘일, 티에노[2,3-b]피리딘일, 벤조티아졸일, 인돌일, 인돌리닐, 인돌리노닐, 디하이드로벤조티오펜일, 디하이드로벤조퓨란일, 벤조퓨란, 크로마닐, 티오크로마닐, 테트라하이드로퀴놀린일, 디하이드로벤조티아진, 디하이드로벤조족사닐, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 1,6-나프티리딘일, 벤조[데]이소퀴놀린일, 피리도[4,3-b][1,6]나프티리딘일, 티에노[2,3-b]피라진일, 퀴나졸리닐, 테트라졸로[1,5-a]피리딘일, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘일, 이소인돌일, 피롤로[2,3-b]피리딘일, 피롤로[3,4-b]피리딘일, 피롤로[3,2-b]피리딘일, 이미다조[5,4-b]피리딘일, 피롤로[1,2-a]피리미딘일, 테트라하이드로피롤로[1,2-a]피리미딘일, 3,4-디하이드로-2H-1λ<sup>2</sup>-피롤로[2,1-b]피리미딘, 디벤조[b,d]티오펜, 피리딘-2-온, 퓨로[3,2-c]피리딘일, 퓨로[2,3-c]피리딘일, 1H-피리도[3,4-b][1,4]티아지닐, 벤조옥사졸일, 벤조이속사졸일, 퓨로[2,3-b]피리딘일, 벤조티오펜일, 1,5-나프티리딘일, 퓨로[3,2-b]피리딘, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘일, 벤조 [1,2,3]트리아졸일, 이미다조[1,2-a]피리미딘일, [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진일, 벤조[c][1,2,5]티아디아졸일, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸, 1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온, 3,4-디하이드로-2H-피라졸로[1,5-b][1,2]옥사지닐, 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리딘일, 티아졸로[5,4-d]티아졸일, 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아디아졸일, 티에노[2,3-b]피롤릴, 3H-인돌일, 및 이의 유도체가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 더욱이 2개의 융합된 환을 내포하는 경우, 본 명세서에서 정의된 아릴 기는 완전 포화된 환과 융합된, 불포화되거나 부분적으로 포화된 환을 가질 수 있다. 이들 헤테로아릴 기의 예시적인 환계는 인돌리닐, 인돌리노닐, 디하이드로벤조티오펜일, 디하이드로벤조퓨란, 크로마닐, 티오크로마닐, 테트라하이드로퀴놀린일, 디하이드로벤조티아진, 3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린일, 2,3-디하이드로벤조퓨란, 인돌리닐, 인돌일, 및 디하이드로벤조옥사닐을 포함한다.

[0079] "할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬, 또는 아이오딘을 지칭한다.

[0080] 알킬은 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소를 지칭한다. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬기의 예는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸 네오펜틸, 및 이소헥실을 포함한다.

[0081] "알콕시"는 사슬 내에 말단 "O"를 함유하는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소, 즉, -O(알킬)을 지칭한다. 알콕시 그룹의 예에는, 제한없이, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, t-부톡시, 또는 펜톡시 그룹이 포함된다.

[0082] "알켄일"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 불포화 탄화수소를 지칭한다. "알켄일"기는 사슬 내에 적어도 하나의 이중 결합을 함유한다. 알켄일 그룹의 이중 결합은 공액되지 않거나 또다른 불포화 그룹에 공액될 수 있다. 알켄일기의 예는 에틸일, 프로펜일, n-뷰텐일, 아이소-뷰텐일, 펜텐일 또는 헥센일을 포함한다. 알켄일 그룹은 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 알켄일은, 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.

[0083] "알킨일"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 불포화 탄화수소를 지칭한다. "알킨일"기는 사슬 내에 적어도 하나의 삼중 결합을 함유한다. 알킨일기의 예는 에틴일, 프로파길, n-뷰틴일, 아이소-뷰틴일, 펜틴일 또는 헥신일을 포함한다. 알킨일 그룹은 치환되지 않거나 치환될 수 있다.

[0084] 용어 "알킬렌" 또는 "알킬레닐"은 2가 알킬 라디칼을 지칭한다. 임의의 상기 언급된 1가 알킬기는 알킬로부터 제2 수소 원자의 추출에 의한 알킬렌일 수 있다. 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 알킬렌은 또한, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌

일 수도 있다. 알킬렌은 추가로  $C_1-C_4$  알킬렌일 수 있다. 전형적인 알킬렌 기는 비제한적으로 하기를 포함한다:  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  등.

- [0085] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아미노알킬"은 하나 이상의 할로젠으로 치환된, 본 명세서에서 정의되는 아미노기를 지칭한다. 아미노알킬기의 예는 아미노메틸, 디아미노메틸, 아미노에틸, 1,2-아미노에틸, 등을 포함하지만, 여기에 국한되지 않는다.
- [0086] "사이클로알킬"은 3-18개의 탄소 원자(예를 들면,  $C_3-C_{10}$ )를 포함하는 단환형 또는 다환형 포화된 탄소 환(예를 들면, 융합된, 브릿징된, 또는 스피로 환)를 의미한다. 사이클로알킬기의 예는, 제한 없이, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥탄일, 사이클로옥탄일, 노보란일, 노보렌일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 또는 바이사이클로[2.2.2]옥텐일을 포함한다.
- [0087] "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클로알킬"은 산소, 질소 또는 황으로부터 취해진 탄소 및 헤테로원자를 함유하는 단환형 또는 다환형 환(예를 들면, 융합된, 가교된, 또는 스피로 환)를 의미하며, 여기서 환 탄소 또는 헤테로원자 중에서 공유된 비국소화된  $\pi$  전자(방향족성)가 없다. 헤테로사이클로알킬은 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-10-, 11-, 또는 12-원 환일 수 있다. 헤테로사이클로알킬 환 구조는 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있다. 이러한 치환체는 그 자체로 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로사이클릴 환의 예는 비제한적으로, 옥세타닐, 아제타딘일, 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로피란일, 피롤리딘일, 벤즈옥사졸리닐, 옥사졸리딘일, 티아졸리닐, 티아졸리딘일, 피란일, 티오피란일, 테트라하이드로피란일, 디옥사리닐, 피페리딘일, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티오모폴리닐 S-옥시드, 티오모폴리닐 S-디옥시드, 피페라진일, 아제핀일, 옥세피닐, 디아제핀일, 트로판일, 옥사졸리디노닐, 및 호모트로판일을 포함한다. 본 출원에 따르면, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴은, N, O 또는 S 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자가 있는 3 내지 10 개 원자를 함유하는 포화 또는 부분 포화된 비방향족 환을 지칭한다.
- [0088] 용어 "하이드록시알킬"은 알킬기가 하나 이상의  $-OH$  기로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 하이드록시알킬 기의 예시는  $HO-CH_2-$ ,  $HO-CH_2-CH_2-$  및  $CH_3-CH(OH)-$ 를 포함한다.
- [0089] 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠으로 치환된, 본 명세서에서 정의되는 알킬 그룹을 의미한다. 할로알킬 그룹의 예들에는, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 트리클로로메틸, 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0090] 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로젠으로 치환된, 본 명세서에서 정의되는 알킬 그룹을 의미한다. 할로알킬 그룹의 예들에는, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 펜타플루오로메톡시, 트리클로로메톡시, 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0091] 본 명세서에서 사용되는 용어 "시아노"는 삼중 결합에 의해 질소 원자에 결합된 탄소 원자를 가지는 치환체, 즉,  $C \equiv N$ 을 의미한다.
- [0092] 용어 "아민"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이 기본적인( $R-NH_2$ ,  $R \neq H$ ), 2차( $R_2-NH$ ,  $R_2 \neq H$ ) 및 3차( $R_3-N$ ,  $R \neq H$ )아민을 지칭한다. 치환된 아민은 하나 이상의 수소 원자가 치환체로 치환된 아민을 의미한다.
- [0093] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아미노"는 하나 이상의 질소 원자를 내포하는 치환체를 의미한다. 구체적으로,  $NH_2$ ,  $-NH$ (알킬) 또는 알킬아미노,  $-N$ (알킬) $_2$  또는 디알킬아미노, 아마이드-, 카르바미드-, 우레아, 및 설파미드 치환체들이 이 용어 "아미노"에 포함된다.
- [0094] 본원에서 사용된 용어 "디알킬아미노"는 수소 둘 모두 상기 본원에서 정의된 알킬기, 즉,  $-N$ (알킬) $_2$ 로 치환된 아미노 또는  $NH_2$  기를 지칭한다. 아미노기상의 알킬기는 동일 또는 상이한 알킬기일 수 있다. 알킬아미노기의 예는, 비제한적으로, 디메틸아미노(즉,  $-N(CH_3)_2$ ), 디에틸아미노, 디프로필아미노, 디이소-프로필아미노, 디-n-부틸아미노, 디-sec-부틸아미노, 디-tert-부틸아미노, 메틸(에틸)아미노, 메틸(부틸아미노), 등을 포함한다.
- [0095] 본 명세서에서 사용되는 용어 "옥소"는 " $=O$ " 그룹을 의미한다.
- [0096] "스피로사이클로알킬" 또는 "스피로사이클릴"은 두 환 모두가 하나의 원자를 통해 연결되어 있는 카르보겐 이환 환계를 의미한다. 환은 크기 및 성질이 상이하거나, 크기 및 성질이 동일할 수 있다. 예에는, 스피로헵탄, 스피로헥산, 스피로헵탄, 스피로옥탄, 스피로노난, 또는 스피로데칸이 포함된다. 스피로사이클 환 중 하나 또는

들 모두는 또다른 환 카르보사이클릭, 헤테로사이클릭, 방향족, 또는 헤테로방향족 환에 융합될 수 있다. 스피로사이클의 탄소 원자 중 하나 이상은 헤테로원자 (예컨대, O, N, S, 또는 P)로 치환될 수 있다. (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) 스피로사이클로알킬은 3 내지 12개 탄소 원자를 내포하는 스피로사이클이다. 탄소 원자 중 하나 이상은 헤테로원자로 치환될 수 있다.

[0097] 용어 "스피로헤테로사이클로알킬" 또는 "스피로헤테로사이클릴"은 하나 이상의 환이 헤테로사이클린 (예컨대, 하나 이상의 환가 퓨란일, 모르폴리닐, 또는 피페라딘일인) 스피로사이클을 의미하는 것으로 이해된다.

[0098] 용어 "용매화합물"은 용질과 용매에 의해 다양한 화학양론적으로 형성되는 복합물을 의미한다. 본 출원의 목적을 위해 이러한 용매들은 용질의 생물학적 활성에 지장을 주지 않을 수 있다. 적합한 용매들의 예에는 물, MeOH, EtOH, 및 AcOH가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 물이 용매 분자인 용매화합물은 전형적으로 수화물로서 언급된다. 수화물은 화학양론적 양의 물을 내포하는 조성물, 뿐만 아니라 변화하는 양의 물을 내포하는 조성물을 포함한다.

[0099] 용어 "이성질체"는 동일한 조성 및 분자량을 갖지만 물리적 및/또는 화학적 특성이 다른 화합물을 지칭한다. 구조적 차이는 구조(기하 이성질체)에 있을 수 있거나 또는 편광광의 평면을 회전하는 능력(입체이성질체)에 있을 수 있다. 입체이성질체에 관하여, 화학식 (I)의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고, 그리고 라세미체, 라세미 혼합물로서 그리고 개별적인 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다.

[0100] 본 개시내용은 또한 유효량의 개시된 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 대표적인 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 예컨대, 물-가용성 염 및 수-불용성 염, 예컨대, 아세트레이트, 암소네이트(4,4-다이아미노스티벤-2,2-다이설포네이트), 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카르보네이트, 바이설페이트, 바이타르트리레이트, 보레이트, 브로마이드, 뷰티레이트, 칼슘, 에테트산 칼슘, 캄실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 클라불라리에이트, 다이하이드로클로라이드, 에데테이트, 에디설페이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥사플루오로포스페이트, 헥실레졸시네이트, 하이브라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 아이오딘화물, 아이소티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 라우레이트, 마그네슘, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸나이트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 나이트레이트, N-메틸글루타민 암모늄염, 3-하이드록시-2-나프토에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트(1,1-메텐-비스-2-하이드록시-3-나프토에이트, 에인보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/다이포스페이트, 피크레이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, p-톨루엔설포네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 설페이트, 설포살리실레이트, 수마레이트, 탄네이트, 타르트리레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트라이에티오다이드 및 발레레이트염을 포함한다.

[0101] "환자" 또는 "대상체"는 포유동물, 예컨대, 인간, 마우스, 래트, 기니픽, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 또는 비인간 영장류, 예컨대, 원숭이, 침팬지, 개코원숭이 또는 붉은털원숭이이다.

[0102] 화합물과 관련하여 이용될 경우 "유효량"은 본 명세서에 기재된 바와 같은 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하는데 효과적인 양이다.

[0103] 본 명세서에서 사용되는 용어 "담체"는 담체, 부형제, 및 희석제를 포함하며 대상체 신체 중 하나의 장기 또는 일부로부터 신체 중 또다른 장기 또는 일부로 제약학적 물질을 나르거나 운반하는데 관여하는 재료, 조성물 또는 운반체, 가령, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 재료를 의미한다.

[0104] 대상체에 관하여 용어 "치료하는"은, 대상체의 장애의 적어도 하나의 증상을 호전시키는 것을 의미한다. 치료하는은 장애를 치유하거나, 호전시키거나, 또는 적어도 부분적으로 개선하는 것을 포함한다.

[0105] 용어 "장애"는 본 명세서에서 달리 언급이 없는 한, 질환, 병태, 또는 질병과 같은 용어를 의미하기 위해 사용되며 이들과 호환적으로 사용된다.

[0106] 본 개시내용에서 이용되는 바와 같은 용어 "투여하다", "투여하는", 또는 "투여"는 개시된 화합물 또는 개시된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 대상체에 직접 투여하거나, 대상체의 신체 내에서 등가량의 활성 화합물을 형성할 수 있는, 상기 화합물의 전구약물 유도체 또는 유사체 또는 당해 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

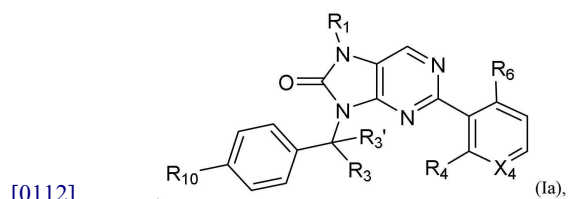
[0107] 본 개시내용에서 이용되는 바와 같은 용어 "전구약물"은, 대사 수단에 의해(예컨대, 가수분해에 의해) 생체내에서 개시된 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 의미한다.

[0108] 용어 "암"은 비제한적으로, 다음과 같은 암: 부신피질 암종, AIDS-관련 림프종, AIDS-관련 악성종양, 항문암, 소뇌 별아교세포종, 간의 담도암, 방광암, 골육종/악성 섬유질 조직구종, 뇌간 신경아교종, 뇌실막세포종, 시각적 경로 및 시상하부 신경아교종, 유방암, 기관지 선종/카르시노이드, 유암종, 위장 유암종, 암종, 부신피질, 소도세포 암종, 기본적인 중추신경계 림프종, 소뇌 별아교세포종, 자궁경부암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 힘줄집의 투명 세포 육종, 결장암, 결장직장암, 피부 T-세포 림프종, 자궁내막 암, 뇌실막세포종, 식도암, 종양의 유인 육종/계열, 두개의 생식세포 종양, 고환의 생식세포 종양, 안구내 흑색종을 포함하는 간의 담도암, 안암, 및 망막모세포종, 담낭암, 위장 유암종, 난소 생식세포 종양, 임신성 용모성 종양, 모발 세포 백혈병, 두경부 암, 호지킨 질병, 하인두 암, 시상하부 및 시각적 경로 신경아교종, 안구내 흑색종, 카포시 육종, 후두 암, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 간암, 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 악성 중피종, 악성 흉선종, 수모세포종, 흑색종, 안구내 흑색종, 머켈 세포 암종, 잠복 원발을 갖는 전이성 편평상피 목 암, 다중 내분비 신조직형성 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신 생물, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 만성 골수성 백혈병, 골수 백혈병, 다발성 골수종, 골수증식성 장애, 비강 및 부비동 암, 비인두 암, 신경교세포종, 구강암, 구강 및 입술 암, 구강인두 암, 뼈의 골육종/악성 섬유질 조직구종, 난소암, 난소 낮은 악성 잠재적 종양, 췌장암, 부비동 및 비강 암, 부갑상선암, 음경암, 크롬친화세포종, 뇌하수체 종양, 흉막폐 모세포종, 전립선암, 직장암, 신장 세포(신장) 암, 이행 세포 암(예를 들면, 신우 및 요관), 망막모세포종, 횡문근육종, 타액샘 암, 뼈의 악성 섬유질 조직구종, 연조직 육종, 세자리 증후군, 피부암, 소장 암, 위(위) 암, 천막상 원시 신경 뇌척수막 및 송과체 종양, 피부 T-세포림프종, 고환암, 악성 흉선종, 갑상선암, 임신성 용모성 종양, 요도 암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 및 윌름스 종양을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 암은 비소세포 폐암이다.

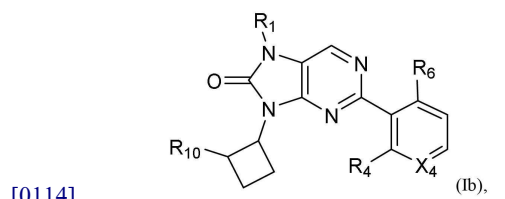
[0109] 본 출원의 임의의 구현예에서, 암은 임의의 장기에서의 임의의 암일 수 있는데, 예를 들면, 암은 신경아교종, 갑상선 암종, 유방 암종, 소세포 폐 암종, 비-소세포 암종, 위 암종, 결장 암종, 위장 기질 암종, 췌장 암종, 담관 암종, CNS 암종, 난소 암종, 자궁내막암종, 전립선 암종, 신장 암종, 역형성 대세포 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 중피종, 및 흑색종, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0110] 본 출원은, USP1 효소의 조절과 관련된 질환 및 장애의 치료에 유용한, USP1를 억제할 수 있는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체에 관한 것이다. 본 출원은 추가로 USP1을 억제하는데 유용한 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체에 관한 것이다.

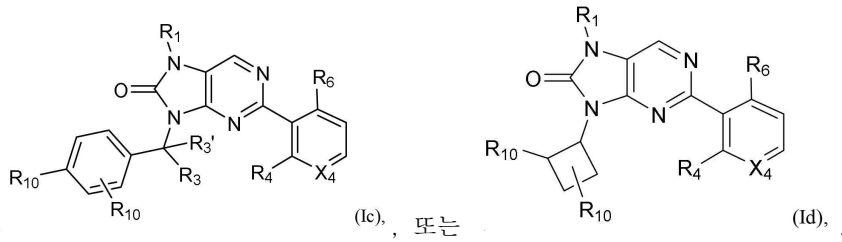
[0111] 일 구현예에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Ia)의 구조, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 동위원소, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체를 갖는다:



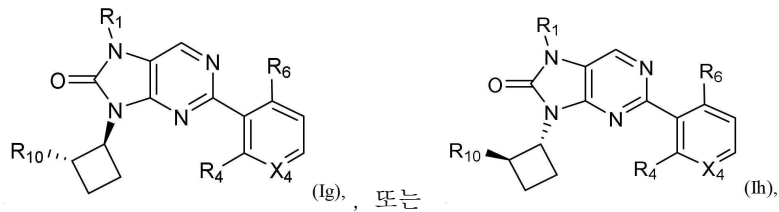
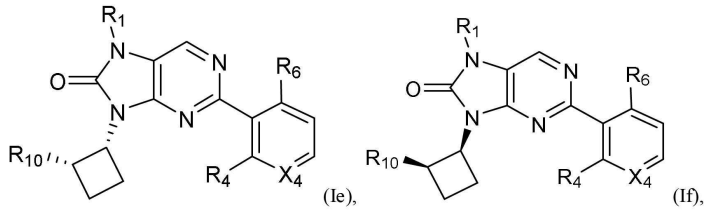
[0113] 또 다른 구현예에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Ib)의 구조, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 동위원소, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체를 갖는다:



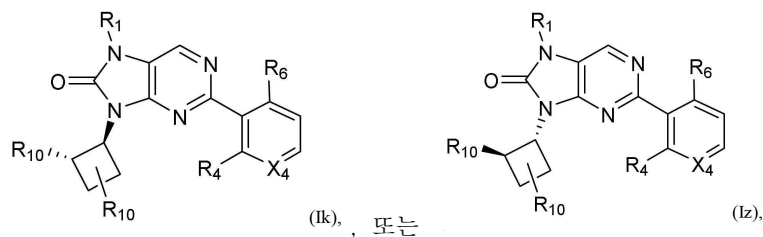
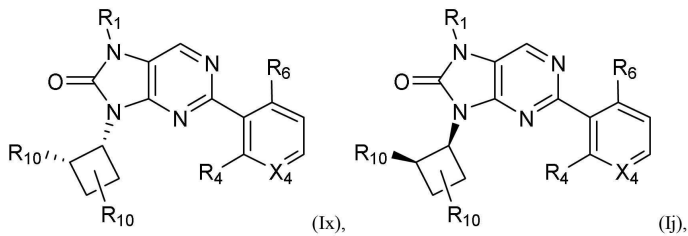
[0115] 일 구현예에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Ic) 또는 (Id)의 구조, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 동위원소, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체를 갖는다:



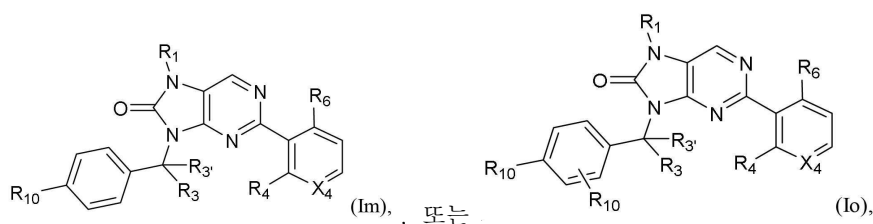
또 다른 구현예에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Ie), 하기 화학식(If), 하기 화학식(Ig), 또는 하기 화학식(Ih)의 구조, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 동위원소, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체를 갖는다:



또 다른 구현예에서, 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(Ix), 하기 화학식(Ij), 하기 화학식(Ik), 또는 하기 화학식(Iz)의 구조, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 동위원소, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체를 갖는다:



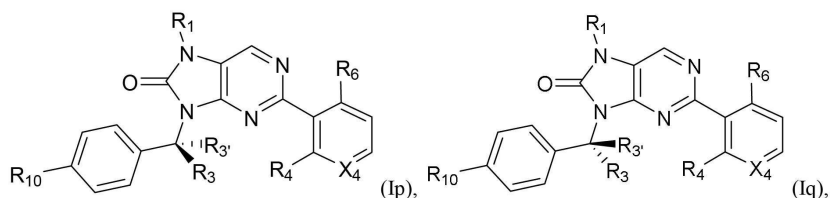
또 다른 구현예에서, 화학식(I)의 화합물은 화학식(Im) 또는 화학식(Io)의 구조, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 동위원소, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체를 갖는다:



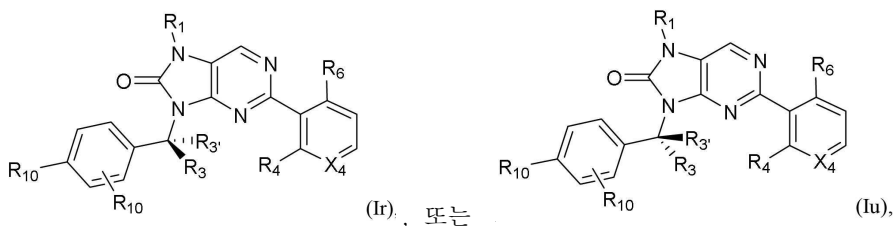
[0125] [상기 화학식 (Im) 또는 (Io) 중에서,  $R_3$ 은 H, D,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $(C_1-C_6)$  아미노알킬, 헤테로사이클로알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이다].

[0126] 또 다른 구현예에서, 화학식(I)의 화합물은 화학식(Ip), 화학식(Iq), 화학식(Ir), 또는 화학식(Iu)의 구조, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 동위원소, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체를 갖는다:

[0127]



[0128]



[0129] [상기 화학식(Ip), (Iq), (Ir), (Iu) 중에서,  $R_3$  은 H, D,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $(C_1-C_6)$  아미노알킬, 헤테로사이클로알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이다].

[0130] 상기 화학식의 일부 구현예에서:

[0131]  $R_1$ 는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며: 할로겐,  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ ,  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $-NR_{20}C(O)R_{21}$ ,  $-C(O)NR_{20}R_{21}$ ,  $-NR_{20}C(O)NR_{21}R_{22}$ ,  $-NR_{20}S(O)_rR_{21}$ ,  $-S(O)_rNR_{20}R_{21}$ ,  $-NR_{20}S(O)_rNR_{21}R_{22}$ ,  $-S(O)_rR_{20}$ ,  $-P(O)R_{20}R_{21}$ , 및  $-Si((C_1-C_4) 알킬)_3$ 이 고;

[0132]  $R_2$ 는  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴,  $(C_3-C_{10})$  사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환되며;

[0133]  $R_3$ 은 H, D,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $(C_1-C_6)$  아미노알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로겐  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며;

[0134]  $R_{3'}$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $(C_1-C_6)$  아미노알킬, 헤테로사이클로알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며; 또는

[0135]  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께,  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성할 수 있으며;  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성할 수 있으며;

[0136]  $R_4$ 는 하기이며:  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-O-(C_0-C_2)-알킬$ 렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 할로겐,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , CN,  $-C(O)(C_1-C_4)$  알킬,  $-NH(C_1-C_4)$  알킬, 또는  $-N((C_1-C_4) 알킬)_2$ , 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 알콕시는 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)$  알킬, 및  $-N((C_1-C_4) 알킬)_2$ ; 또는

[0137]  $R_4$  및  $X_4$ 는, 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{17}$ 로 선택적으로 치환된  $(C_6-C_{14})$  아릴 환을 형성시키며;

또는 이들이 부착된 원자와 함께 인접한 원자 상의  $R_4$  및  $X_4$ 는 하나 이상의  $R_{17}$ 로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 환을 형성시키며; 또는  $R_4$  및  $X_4$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{17}$ 로 선택적으로 치환된  $(C_5-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성할 수 있으며; 또는 이들이 부착된 원자와 함께 인접한 원자 상의  $R_4$  및  $X_4$ 는 하나 이상의  $R_{17}$ 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;

[0138]  $R_5$ 는 H,  $(C_1-C_4)$  알킬,  $(C_2-C_4)$  알켄일,  $(C_2-C_4)$  알킨일,  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  하이드록시알킬,  $(C_1-C_4)$  할로알콕시, 할로젠,  $(C_3-C_6)$  사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $CN$ ,  $-NH(C_1-C_4)$  알킬,  $-N((C_1-C_4) 알킬)_2$  또는  $-NR_{13}C(O)R_{14}$  이며;

[0139] 각  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , 및  $R_9$ 는 독립적으로, 각 경우에, H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 할로젠이며, 여기서 상기 알킬은 하나 이상의  $(C_1-C_6)$  알콕시로 선택적으로 치환되며;

[0140] 각  $R_{10}$ 는 각 경우에 독립적으로  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬, 할로젠,  $-C(O)R_{14}$ ,  $-C(O)OR_{13}$ ,  $-NR_{13}R_{14}$ ,  $-NR_{13}C(O)R_{14}$ ,  $-NR_{13}C(O)NR_{13}R_{14}$ ,  $-C(O)NR_{13}R_{14}$ ,  $-S(O)_pR_{14}$ ,  $-NR_{13}S(O)_pR_{14}$ ,  $-S(O)_pNR_{13}R_{14}$ ,  $-CN$ ,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_6-C_{14})$  아릴,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로아릴,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬,  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌-아릴,  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로아릴,  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 또는  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고, 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 알콕시는 하나 이상의  $R_{12}$ 로 선택적으로 치환되며; 또는

[0141] 이들이 부착된 원자와 함께 인접한 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된  $(C_6-C_{14})$  아릴 환을 형성할 수 있으며; 또는 인접한 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 환을 형성할 수 있으며; 또는 인접한 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬 환을 형성할 수 있으며; 또는 인접한 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성할 수 있으며; 또는 이들이 부착된 동일 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 스피로사이클로알킬 환을 형성할 수 있으며; 또는 이들이 부착된 동일 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 스피로헤테로사이클로알킬 환을 형성할 수 있으며;

[0142] 각  $R_{11}$ 은 각 경우에 독립적으로  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시, 할로젠,  $CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)$  알킬,  $-N((C_1-C_4) 알킬)_2$ ,  $-C(O)O(C_1-C_4)$  알킬,  $-S(O)_q(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)N((C_1-C_4) 알킬)_2$ ,  $-NHC(O)(C_1-C_4)$  알킬,  $-N((C_1-C_4) 알킬)C(O)(C_1-C_4)$  알킬,  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 알콕시,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다:  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)(C_1-C_4)$  알킬,  $-S(O)_q(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)NH(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)N((C_1-C_4) 알킬)_2$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NH(C_1-C_4)$  알킬, 및  $-N((C_1-C_4) 알킬)_2$  이며; 또는

[0143] 인접한 원자상의 2개의  $R_{11}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성할 수 있으며; 인접 원자상의 2개의  $R_{11}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께  $(C_5-C_8)$  사이클로알킬 환을 형성할 수 있으며; 또는 인접 원자상의 2개의  $R_{11}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께  $(C_6-C_{14})$  아릴 환을 형성할 수 있으며; 또는 인접한 원자상의 2개의  $R_{11}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로아릴 환을 형성할 수 있으며; 또는

- [0144] 이들이 부착된 원자와 함께 2개의  $R_{11}$  은  $C=O$ 을 형성할 수 있으며;
- [0145] 각  $R_{12}$ 는 각 경우에 독립적으로  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $-NR_{15}R_{16}$ ,  $-NR_{15}C(O)NR_{15}R_{16}$ ,  $-NR_{15}C(O)R_{16}$ ,  $-NR_{15}S(O)_mR_{16}$ , 또는  $-C(O)NH(C_3-C_8)$  사이클로알킬이며;
- [0146] 각  $R_{13}$ 은 각 경우에 독립적으로 H 또는  $(C_1-C_4)$  알킬이며;
- [0147] 각  $R_{14}$ 는 각 경우에 독립적으로 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_6-C_{14})$  아릴, 또는  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로아릴이며, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하기로 선택적으로 치환된  $(C_1-C_4)$  알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  할로알킬,  $(C_1-C_4)$  할로알콕시,  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴, 할로젠,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $CN$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)N((C_1-C_4) 알킬)_2$ ,  $-NH(C_1-C_4) 알킬$ , 및  $-N((C_1-C_4) 알킬)_2$ ; 또는
- [0148]  $R_{13}$  및  $R_{14}$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 하나 이상의  $R_{23}$  으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성할 수 있으며;
- [0149] 각  $R_{15}$ 은 각 경우에 독립적으로 H 또는  $(C_1-C_4)$  알킬이며;
- [0150] 각  $R_{16}$ 는 각 경우에 독립적으로 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_2-C_6)$  할로알킬,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 또는  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로아릴이며, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 및 헤테로아릴은 하기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $(C_1-C_4)$  알킬,  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  할로알킬,  $(C_1-C_4)$  할로알콕시, 및 할로젠;
- [0151] 각  $R_{17}$ 는 각 경우에 독립적으로  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬, 할로젠,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , 또는  $CN$ 이며;
- [0152] 각  $R_{18}$  및  $R_{19}$ 는 각 경우에 독립적으로 H 또는  $(C_1-C_4)$  알킬이며; 또는
- [0153]  $R_{18}$  및  $R_{19}$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성할 수 있으며;
- [0154] 각  $R_{20}$ ,  $R_{21}$  및  $R_{22}$ 는 각 경우에 독립적으로 H,  $(C_1-C_4)$  알킬, 또는  $(C_6-C_{14})$  아릴이며;
- [0155] 각  $R_{23}$ 은 하기로부터 독립적으로 선택된다:  $(C_1-C_4)$  알킬,  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  할로알콕시, 할로젠,  $-C(O)(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)O(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-C(O)$ 헤테로사이클로알킬,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , 및  $CN$ 이며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는  $(C_1-C_4)$  알콕시 및  $-OH$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며; 또는
- [0156] 이들이 부착된 동일한 원자상의 2개의  $R_{23}$ 은 스피로헤테로사이클로알킬 환을 형성할 수 있으며; 그리고
- [0157] 각각의  $m$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $q$ , 및  $r$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.
- [0158] 상기 화학식의 일부 구현예에서:
- [0159]  $R_1$ 는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며: 할로젠,  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ ,  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $-NR_{20}C(O)R_{21}$ ,  $-C(O)NR_{20}R_{21}$ ,  $-NR_{20}C(O)NR_{21}R_{22}$ ,  $-NR_{20}S(O)_rR_{21}$ ,  $-S(O)_rNR_{20}R_{21}$ ,  $-NR_{20}S(O)_rNR_{21}R_{22}$ ,  $-S(O)_rR_{20}$ ,  $-P(O)R_{20}R_{21}$ , 및  $-Si((C_1-C_4) 알킬)_3$ ;
- [0160]  $R_2$ 는  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{10}$ 으로 치환되며;

- [0161]  $R_3$ 은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $(C_1-C_6)$  아미노알킬, 헤테로사이클로알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며;
- [0162]  $R_3$ 은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $(C_1-C_6)$  아미노알킬, 헤테로사이클로알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며; 또는
- [0163]  $R_3$  및  $R_{3'}$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께,  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며;  $R_3$  및  $R_{3'}$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;
- [0164]  $R_4$ 는 하기이며:  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 할로젠,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , CN,  $-C(O)(C_1-C_4)$  알킬,  $-NH(C_1-C_4)$  알킬, 또는  $-N((C_1-C_4)알킬)_2$ , 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 알콕시는 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)$  알킬, 및  $-N((C_1-C_4)알킬)_2$ ; 또는
- [0165]  $R_4$  및  $X_4$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{17}$ 로 선택적으로 치환된  $(C_6-C_{14})$  아릴 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의  $R_4$  및  $X_4$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{17}$ 로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 환을 형성하며; 또는  $R_4$  및  $X_4$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{17}$ 로 선택적으로 치환된  $(C_5-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의  $R_4$  및  $X_4$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{17}$ 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;
- [0166]  $R_5$ 는 H이며;
- [0167] 각  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , 및  $R_9$ 는 독립적으로, 각 경우에, H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 할로젠이며, 여기서 상기 알킬은 하나 이상의  $(C_1-C_6)$  알콕시로 선택적으로 치환되며;
- [0168] 각  $R_{10}$ 는 각 경우에 독립적으로  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬, 할로젠,  $-C(O)R_{14}$ ,  $-C(O)OR_{13}$ ,  $-NR_{13}R_{14}$ ,  $-NR_{13}C(O)R_{14}$ ,  $-NR_{13}C(O)NR_{13}R_{14}$ ,  $-C(O)NR_{13}R_{14}$ ,  $-S(O)_pR_{14}$ ,  $-NR_{13}S(O)_pR_{14}$ ,  $-S(O)_pNR_{13}R_{14}$ ,  $-CN$ ,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_6-C_{14})$  아릴,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로아릴,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬,  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌-아릴,  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로아릴,  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 또는  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고, 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 알콕시는 하나 이상의  $R_{12}$ 로 선택적으로 치환되며; 또는
- [0169] 이들이 부착된 원자와 함께 인접한 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된  $(C_6-C_{14})$  아릴 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된  $(C_5-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 이들이 부착된 동일 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 스피로사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 이들이 부착된 동일 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 스피로헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;
- [0170] 각  $R_{11}$ 은 각 경우에 독립적으로  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시, 할로젠, CN,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)$  알킬,  $-N((C_1-C_4)알킬)_2$ ,  $-C(O)O(C_1-C_4)$  알킬,  $-S(O)_q(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)N((C_1-C_4)알킬)_2$ ,  $-NHC(O)(C_1-C_4)$  알킬,  $-N((C_1-C_4)알킬)C(O)(C_1-C_4)$  알킬,  $(C_6-C_{14})$

아릴, 헤테로아릴, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -S(O)<sub>q</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, 및 -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>; 또는

[0171] 인접한 원자상의 2개의 R<sub>11</sub>은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며; 인접 원자상의 2개의 R<sub>11</sub>은 이들이 부착된 원자와 함께 (C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 인접 원자상의 2개의 R<sub>11</sub>은 이들이 부착된 원자와 함께 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 2개의 R<sub>11</sub>은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로아릴 환을 형성하며; 또는

[0172] 이들이 부착된 원자와 함께 2개의 R<sub>11</sub>은 C=O를 형성하며;

[0173] 각 R<sub>12</sub>는 각 경우에 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>C(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>C(O)R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>16</sub>, 또는 -C(O)NH(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬이며;

[0174] 각 R<sub>13</sub>은 각 경우에 독립적으로 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬이며;

[0175] 각 R<sub>14</sub>는 각 경우에 독립적으로 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로사이클로알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴, 또는 -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로아릴이며, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하기로 선택적으로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며: (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 할로알콕시, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -OH, -NH<sub>2</sub>, CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, 및 -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>; 또는

[0176] R<sub>13</sub> 및 R<sub>14</sub>는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 하나 이상의 R<sub>23</sub> 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;

[0177] 각 R<sub>15</sub>은 각 경우에 독립적으로 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬이며;

[0178] 각 R<sub>16</sub>는 각 경우에 독립적으로 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 또는 -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로아릴이며, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 및 헤테로아릴은 하기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며: (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 할로알콕시, 및 할로젠;

[0179] 각 R<sub>17</sub>는 각 경우에 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, 할로젠, -OH, -NH<sub>2</sub>, 또는 CN이며;

[0180] 각 R<sub>18</sub> 및 R<sub>19</sub>는 각 경우에 독립적으로 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬이며; 또는

[0181] R<sub>18</sub> 및 R<sub>19</sub>는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;

[0182] 각 R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub> 및 R<sub>22</sub>는 각 경우에 독립적으로 H, 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬이며; 또는

[0183] 각 R<sub>23</sub>은 하기로부터 독립적으로 선택되며: (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 할로알콕시, 할로젠, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, -C(O)헤테로사이클로알킬, -OH, -NH<sub>2</sub>, 및 CN, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알콕시 및 -OH로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며; 또는

[0184] 이들이 부착된 동일한 원자상의 2개의 R<sub>23</sub> 은 스피로헤테로사이클로알킬 환을 형성하며; 그리고

- [0185] 각각의  $m$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $q$ , 및  $r$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.
- [0186] 상기 화학식의 일부 구현예에서:
- [0187]  $R_1$ 는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며: 할로젠,  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ ,  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $-NR_{20}C(O)R_{21}$ ,  $-C(O)NR_{20}R_{21}$ ,  $-NR_{20}C(O)NR_{21}R_{22}$ ,  $-NR_{20}S(O)_rR_{21}$ ,  $-S(O)_rNR_{20}R_{21}$ ,  $-NR_{20}S(O)_rNR_{21}R_{22}$ ,  $-S(O)_rR_{20}$ ,  $-P(O)R_{20}R_{21}$ , 및  $-Si((C_1-C_4) 알킬)_3$ ;
- [0188]  $R_2$ 는  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{10}$ 으로 치환되며;
- [0189]  $R_3$ 은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $(C_1-C_6)$  아미노알킬, 헤테로사이클로알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며;
- [0190]  $R_3$ 은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $(C_1-C_6)$  아미노알킬, 헤테로사이클로알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며; 또는
- [0191]  $R_3$  및  $R_3'$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께,  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며;  $R_3$  및  $R_3'$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;
- [0192]  $R_4$ 는 하기이며:  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 할로젠,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , CN,  $-C(O)(C_1-C_4)$  알킬,  $-NH(C_1-C_4)$  알킬, 또는  $-N((C_1-C_4) 알킬)_2$ , 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 알콕시는 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)$  알킬, 및  $-N((C_1-C_4) 알킬)_2$ ; 또는
- [0193]  $R_4$  및  $X_4$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{17}$ 로 선택적으로 치환된  $(C_6-C_{14})$  아릴 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의  $R_4$  및  $X_4$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{17}$ 로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 환을 형성하며; 또는  $R_4$  및  $X_4$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{17}$ 로 선택적으로 치환된  $(C_5-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의  $R_4$  및  $X_4$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{17}$ 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;
- [0194]  $R_5$ 는 H이며;
- [0195] 각  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , 및  $R_9$ 는 독립적으로, 각 경우에, H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 할로젠이며, 여기서 상기 알킬은 하나 이상의  $(C_1-C_6)$  알콕시로 선택적으로 치환되며;
- [0196] 각  $R_{10}$ 는 각 경우에 독립적으로  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬, 할로젠,  $-C(O)R_{14}$ ,  $-C(O)OR_{13}$ ,  $-NR_{13}R_{14}$ ,  $-NR_{13}C(O)R_{14}$ ,  $-NR_{13}C(O)NR_{13}R_{14}$ ,  $-C(O)NR_{13}R_{14}$ ,  $-S(O)_pR_{14}$ ,  $-NR_{13}S(O)_pR_{14}$ ,  $-S(O)_pNR_{13}R_{14}$ ,  $-CN$ ,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_6-C_{14})$  아릴,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로아릴,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬,  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌-아릴,  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로아릴,  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 또는  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환되고, 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 알콕시는 하나 이상의  $R_{12}$ 로 선택적으로 치환되며; 또는
- [0197] 이들이 부착된 원자와 함께 인접한 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된  $(C_6-C_{14})$  아릴 환

을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된  $(C_5-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 이들이 부착된 동일 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 스피로사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 이들이 부착된 동일 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 스피로헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;

[0198] 각  $R_{11}$ 은 각 경우에 독립적으로  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시, 할로젠, CN,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)$  알킬,  $-N((C_1-C_4) 알킬)_2$ ,  $-C(O)O(C_1-C_4)$  알킬,  $-S(O)_q(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)N((C_1-C_4) 알킬)_2$ ,  $-NHC(O)(C_1-C_4)$  알킬,  $-N((C_1-C_4) 알킬)C(O)(C_1-C_4)$  알킬,  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 알콕시,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다:  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)(C_1-C_4)$  알킬,  $-S(O)_q(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)NH(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)N((C_1-C_4) 알킬)_2$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NH(C_1-C_4)$  알킬, 및  $-N((C_1-C_4) 알킬)_2$  이며; 또는

[0199] 인접한 원자상의 2개의  $R_{11}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며; 인접 원자상의 2개의  $R_{11}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께  $(C_5-C_8)$  사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 인접 원자상의 2개의  $R_{11}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께  $(C_6-C_{14})$  아릴 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 2개의  $R_{11}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로아릴 환을 형성하며; 또는

[0200] 이들이 부착된 원자와 함께 2개의  $R_{11}$ 은  $C=O$ 을 형성하며;

[0201] 각  $R_{12}$ 는 각 경우에 독립적으로  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $-NR_{15}R_{16}$ ,  $-NR_{15}C(O)NR_{15}R_{16}$ ,  $-NR_{15}C(O)R_{16}$ ,  $-NR_{15}S(O)_mR_{16}$ , 또는  $-C(O)NH(C_3-C_8)$  사이클로알킬이며;

[0202] 각  $R_{13}$ 은 각 경우에 독립적으로 H 또는  $(C_1-C_4)$  알킬이며;

[0203] 각  $R_{14}$ 는 각 경우에 독립적으로 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $-(C_6-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-(C_6-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬,  $-(C_6-C_2)$ -알킬렌- $(C_6-C_{14})$  아릴, 또는  $-(C_6-C_2)$ -알킬렌-헤테로아릴이며, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하기로 선택적으로 치환된  $(C_1-C_4)$  알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  할로알킬,  $(C_1-C_4)$  할로알콕시,  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴, 할로젠,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , CN,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)N((C_1-C_4) 알킬)_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)$  알킬, 및  $-N((C_1-C_4) 알킬)_2$  이며; 또는

[0204]  $R_{13}$  및  $R_{14}$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 하나 이상의  $R_{23}$ 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;

[0205] 각  $R_{15}$ 은 각 경우에 독립적으로 H 또는  $(C_1-C_4)$  알킬이며;

[0206] 각  $R_{16}$ 는 각 경우에 독립적으로 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_2-C_6)$  할로알킬,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 또는  $-(C_6-C_2)$ -알킬렌-헤테로아릴이며, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 및 헤테로아릴은 하기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $(C_1-C_4)$  알킬,  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  할로알킬,  $(C_1-C_4)$  할로알콕시, 및 할로젠;

[0207] 각  $R_{17}$ 는 각 경우에 독립적으로  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬, 할로젠,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , 또는 CN이며;

- [0208] 각  $R_{18}$  및  $R_{19}$ 는 각 경우에 독립적으로 H 또는  $(C_1-C_4)$  알킬이며; 또는
- [0209]  $R_{18}$  및  $R_{19}$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며;
- [0210] 각  $R_{20}$ ,  $R_{21}$  및  $R_{22}$ 는 각 경우에 독립적으로 H, 또는  $(C_1-C_4)$  알킬이며; 또는
- [0211] 각  $R_{23}$  은 하기로부터 독립적으로 선택되며:  $(C_1-C_4)$  알킬,  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  할로알콕시, 할로젠,  $-C(O)(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)O(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-C(O)$ 헤테로사이클로알킬,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , 및 CN, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는  $(C_1-C_4)$  알콕시 및  $-OH$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며; 또는
- [0212] 이들이 부착된 동일한 원자상의 2개의  $R_{23}$  은 스피로헤테로사이클로알킬 환을 형성하며; 그리고
- [0213] 각각의 m, p, q, 및 r은 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.
- [0214] 상기 화학식의 일부 구현예에서,  $X_1$ 은  $CR_6$ 이며,  $X_2$ 는  $CR_7$ 이며,  $X_3$ 은  $CR_8$ 이며, 그리고  $X_4$ 는  $CR_9$ 이다. 기타 구현예에서,  $X_1$ 은  $CR_6$ 이며,  $X_2$ 는  $CR_7$ 이며,  $X_3$ 는  $CR_8$ 이며, 그리고  $X_4$ 는 N이다. 기타 구현예에서,  $X_1$ 은  $CR_6$ 이며,  $X_2$ 는  $CR_7$ 이며,  $X_3$ 은 N이며, 그리고  $X_4$ 는  $CR_9$ 이다. 기타 구현예에서,  $X_1$ 은 N이며,  $X_2$ 는  $CR_7$ 이며,  $X_3$ 은  $CR_8$ 이며, 그리고  $X_4$ 는  $CR_9$ 이다.
- [0215] 상기 식의 일부 구현예에서,  $R_1$ 은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다. 또 다른 구현예에서,  $R_1$ 은 H, 메틸,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH(CH_3)C(O)OH$ , 또는 피페리딘 일이다 ( $-C(O)R_{20}$ 로 선택적으로 치환됨). 추가의 또 다른 구현예에서,  $R_1$ 은 H 또는 메틸이다.
- [0216] 상기 식의 일부 구현예에서,  $R_3$ 은 H,  $(C_1-C_3)$  알킬,  $(C_1-C_3)$  할로알킬,  $(C_1-C_3)$  하이드록시알킬,  $(C_1-C_3)$  아미노알킬, 헤테로사이클로알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $R_3$ 은 H,  $(C_1-C_2)$  알킬,  $(C_1-C_2)$  하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이다. 또 다른 구현예에서,  $R_3$ 은 H 또는  $(C_1)$  알킬이다.
- [0217] 상기 식의 일부 구현예에서,  $R_3$ 은 H,  $(C_1-C_3)$  알킬,  $(C_1-C_3)$  할로알킬,  $(C_1-C_3)$  하이드록시알킬,  $(C_1-C_3)$  아미노알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로젠,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이다. 또 다른 구현예에서,  $R_3$ 은 H,  $(C_1-C_2)$  알킬,  $(C_1-C_2)$  하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $R_3$ 은 H 또는 메틸이다.
- [0218] 또 다른 구현예에서,  $R_3$  및  $R_3$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성한다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $R_3$  및  $R_3$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로헥실 환을 형성한다. 또 다른 구현예에서,  $R_3$  및  $R_3$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_4)$  사이클로알킬 환을 형성한다.
- [0219] 상기 화학식의 일부 구현예에서,  $R_4$ 는  $(C_1-C_4)$  알킬  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  할로알킬,  $(C_1-C_4)$  할로알콕시,  $(C_3-C_6)$  사이클로알킬, 할로젠,  $-NH_2$ ,  $-C(O)(C_1-C_4)$  알킬,  $-O-(C_6-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $NH(C_1-C_4)$  알킬, 또는  $N((C_1-C_4) 알킬)_2$  이고, 여기서 알킬 및 알콕시는 하기로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된다:  $(C_1-C_4)$  알킬,  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)$  알킬, 및  $-N((C_1-C_4) 알킬)_2$ . 또 다른 구현예에서,  $R_4$ 는  $(C_1-C_4)$  알킬,  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  할로알킬,  $(C_1-C_4)$  할로알콕시,  $(C_3-C_6)$  사이클로알킬, 할로젠,  $-NH_2$ , 또는  $-C(O)(C_1-C_4)$  알킬이며, 여기서 상기 알킬은 1 내지 3개의 치환체  $(C_1-C_4)$  알콕시로 선택적으로 치환된다. 기타 구현예에서,  $R_4$ 는 헤테로사이클로알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R_4$ 는 피롤리딘일, 피페라진일, 또는 피페리딘일이다.
- [0220] 또 다른 구현예에서,  $R_4$  및  $X_4$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{17}$ 로 선택적으로 치환된  $(C_6-C_{14})$  아릴 환을 형성한다. 또 다른 구현예에서, 이들이 부착된 원자와 함께 인접한 원자 상의  $R_4$  및  $X_4$ 는 하나 이상의  $R_{17}$ 로

선택적으로 치환된 헤테로아릴 환을 형성한다. 또 다른 구현예에서,  $R_4$  및  $X_4$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{17}$ 로 선택적으로 치환된 ( $C_5-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성한다. 추가의 또 다른 구현예에서, 이들이 부착된 원자와 함께 인접한 원자 상의  $R_4$  및  $X_4$ 는 하나 이상의  $R_{17}$ 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성한다.

[0221] 상기 식의 일부 구현예에서,  $R_5$ 은 H, ( $C_1-C_4$ ) 알킬, ( $C_2-C_4$ ) 알켄일, ( $C_2-C_4$ ) 알킨일, ( $C_1-C_4$ ) 알콕시, ( $C_1-C_4$ ) 하이드록시알킬, ( $C_1-C_4$ ) 할로알콕시, 할로젠, -OH, -NH<sub>2</sub>, CN, -NH( $C_1-C_4$ ) 알킬, -N(( $C_1-C_4$ ) 알킬)<sub>2</sub> 또는 -NR<sub>13</sub>C(O)R<sub>14</sub> 이다. 또 다른 구현예에서,  $R_5$ 는 H이다.

[0222] 상기 화학식의 일부 구현예에서,  $R_6$ 는 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알콕시, ( $C_1-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 할로젠이며, 여기서 알킬은 1 내지 3개의 ( $C_1-C_6$ ) 알콕시로 선택적으로 치환된다. 또 다른 구현예에서,  $R_6$ 는 H, ( $C_1-C_4$ ) 알킬, ( $C_1-C_4$ ) 알콕시, ( $C_1-C_4$ ) 할로알킬, ( $C_1-C_4$ ) 할로알콕시, ( $C_1-C_4$ ) 하이드록시알킬, 또는 할로젠이며, 여기서 알킬은 1 내지 3개의 ( $C_1-C_6$ ) 알콕시로 선택적으로 치환된다. 또 다른 구현예에서,  $R_6$ 은 H, ( $C_1-C_4$ ) 알킬, 또는 할로젠이다.

[0223] 상기 화학식의 일부 구현예에서,  $R_7$ 는 H, ( $C_1-C_4$ ) 알킬, ( $C_1-C_4$ ) 알콕시, ( $C_1-C_4$ ) 할로알킬, ( $C_1-C_4$ ) 할로알콕시, 또는 할로젠이며, 여기서 알킬은 1 내지 3개의 ( $C_1-C_6$ ) 알콕시로 선택적으로 치환된다. 또 다른 구현예에서,  $R_7$ 은 H, ( $C_1-C_4$ ) 알킬, ( $C_1-C_4$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $R_7$ 은 H, ( $C_1-C_4$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이다.

[0224] 상기 화학식의 일부 구현예에서,  $R_8$ 는 H, ( $C_1-C_4$ ) 알킬, ( $C_1-C_4$ ) 알콕시, ( $C_1-C_4$ ) 할로알킬, ( $C_1-C_4$ ) 할로알콕시, ( $C_1-C_4$ ) 하이드록시알킬, 또는 할로젠이며, 여기서 알킬은 1 내지 3개의 ( $C_1-C_6$ ) 알콕시로 선택적으로 치환된다. 또 다른 구현예에서,  $R_8$ 는 H, ( $C_1-C_4$ ) 알콕시, 또는 할로젠이다.

[0225] 상기 화학식의 일부 구현예에서,  $R_9$ 는 H, ( $C_1-C_4$ ) 알킬, ( $C_1-C_4$ ) 알콕시, ( $C_1-C_4$ ) 할로알킬, ( $C_1-C_4$ ) 할로알콕시, ( $C_1-C_4$ ) 하이드록시알킬, 또는 할로젠이며, 여기서 알킬은 1 내지 3개의 ( $C_1-C_4$ ) 알콕시로 선택적으로 치환된다. 또 다른 구현예에서,  $R_9$ 는 H, ( $C_1-C_4$ ) 알킬, ( $C_1-C_4$ ) 알콕시, 또는 할로젠이다.

[0226] 상기 화학식의 일부 구현예에서,  $R_{10}$ 은 ( $C_1-C_6$ ) 알킬 ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알콕시, ( $C_1-C_6$ ) 하이드록시알킬, 할로젠, -C(O)R<sub>14</sub>, -C(O)OR<sub>13</sub>, -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>13</sub>C(O)R<sub>14</sub>, -NR<sub>13</sub>C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>13</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, 또는 CN이고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 알콕시는 1 내지 3개의  $R_{12}$ 로 선택적으로 치환된다. 또 다른 구현예에서,  $R_{10}$ 은 -C(O)R<sub>14</sub>, -C(O)OR<sub>13</sub>, -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>13</sub>C(O)R<sub>14</sub>, -NR<sub>13</sub>C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -C(O)NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>13</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, 또는 CN이다. 또 다른 구현예에서,  $R_{10}$ 은 -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로아릴, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로사이클로알킬, -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-아릴, -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로아릴, -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 또는 -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 1 내지 3개의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된다.

[0227] 또 다른 구현예에서, 2개의  $R_{10}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴 환을 형성한다. 추가의 또 다른 구현예에서, 이들이 부착된 원자와 함께 인접한 원자 상의 2개의  $R_{10}$ 은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 환을 형성한다. 또 다른 구현예에서, 2개의  $R_{10}$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬 환을 형성한다. 추가의 또 다른 구현예에서, 이들이 부착된 원자와 함께 인접한 원자 상의 2개의  $R_{10}$ 은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성한다. 또 다른 구현예에서, 이들이 부착된 동일 원자상의 2개의  $R_{10}$ 은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된 스피로사이클로알킬 환을 형성한다. 추가의 또 다른 구현예에서, 이들이 부착된 동일 원자상의 2

개의 R<sub>10</sub>은 하나 이상의 R<sub>11</sub>로 선택적으로 치환된 스피로헤테로사이클로알킬 환을 형성한다.

[0228]

상기 화학식의 일부 구현예에서, R<sub>11</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알콕시, 할로젠, CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -S(O)<sub>q</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴, 헤테로아릴, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬, 알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하기로부터 선택된 1 내지 3개 치환체로 선택적으로 치환된다: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -S(O)<sub>q</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, CN, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, 및 -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>. 또 다른 구현예에서, R<sub>11</sub>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알콕시, 또는 할로젠, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는 하기로부터 선택된 1 내지 3개 치환체로 선택적으로 치환된다: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -S(O)<sub>q</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, CN, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, 및 -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>. 또 다른 구현예에서, R<sub>11</sub>는 CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -S(O)<sub>q</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -NHC(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, 또는 -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬이다. 또 다른 구현예에서, R<sub>11</sub>은 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴, 헤테로아릴, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하기 치환체로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된다: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -S(O)<sub>q</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, CN, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, 및 -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>.

[0229]

또 다른 구현예에서, 이들이 부착된 원자와 함께 인접한 원자상의 2개의 R<sub>11</sub>은 헤테로사이클로알킬 환을 형성한다. 추가의 또 다른 구현예에서, 이들이 부착된 원자와 함께 인접한 원자 상의 2개의 R<sub>11</sub>은 (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬 환을 형성한다. 또 다른 구현예에서, 이들이 부착된 원자와 함께 인접한 원자상의 2개의 R<sub>11</sub>은 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴 환을 형성한다. 또 다른 구현예에서, 이들이 부착된 원자와 함께 인접한 원자상의 2개의 R<sub>11</sub>은 헤테로아릴 환을 형성한다.

[0230]

또 다른 구현예에서, 2개의 R<sub>11</sub>은 이들이 부착된 원자와 함께 C=O를 형성한다.

[0231]

상기 화학식의 일부 구현예에서, R<sub>12</sub>는 -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>C(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>C(O)R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>16</sub>, 또는 -C(O)NH(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬이다. 또 다른 구현예에서, R<sub>12</sub>는 -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>C(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>C(O)R<sub>16</sub>, 또는 -NR<sub>15</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>16</sub>이다. 추가의 또 다른 구현예에서, R<sub>12</sub>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시 또는 -C(O)NH(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬이다.

[0232]

상기 식의 일부 구현예에서, R<sub>13</sub>은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 프로필, n-부틸, s-부틸, 또는 i-부틸이다.

[0233]

상기 식의 일부 구현예에서, R<sub>14</sub>은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로사이클로알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴, 또는 -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-헤테로아릴이며, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하기로 선택적으로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된다: (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 할로알콕시, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -OH, -NH<sub>2</sub>, CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, 및 -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>. 또 다른 구현예에서, R<sub>14</sub>는 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬이며, 여기서 상기 알킬은 하기로 선택적으로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된다: (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 할로알콕시, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -OH,

$-NH_2$ ,  $CN$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_1-C_4)$  알킬,  $-C(O)N((C_1-C_4) 알킬)_2$ ,  $-NH(C_1-C_4) 알킬$ , 및  $-N((C_1-C_4) 알킬)_2$ . 추가의 또 다른 구현예에서,  $R_{14}$ 은  $-(C_0-C_2)-알킬렌-(C_3-C_8) 아틸$ ,  $-(C_0-C_2)-알킬렌-헤테로사이클로알킬$ ,  $-(C_0-C_2)-알킬렌-(C_6-C_{14}) 아틸$ , 또는  $-(C_0-C_2)-알킬렌-헤테로아틸$ 이며, 여기서 상기 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아틸, 및 헤테로아틸은 하기로 선택적으로 치환된  $(C_1-C_4)$  알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된다:  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  할로알킬,  $(C_1-C_4)$  할로알콕시,  $(C_6-C_{14})$  아틸, 아틸, 할로젠,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $CN$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_1-C_4) 알킬$ ,  $-C(O)N((C_1-C_4) 알킬)_2$ ,  $-NH(C_1-C_4) 알킬$ , 및  $-N((C_1-C_4) 알킬)_2$ .

[0234] 또 다른 구현예에서,  $R_{13}$  및  $R_{14}$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 하나 이상의  $R_{23}$ 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성한다. 또 다른 구현예에서,  $R_{13}$  및  $R_{14}$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 1 내지 3개의  $R_{23}$ 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성한다.

[0235] 상기 식의 일부 구현예에서,  $R_{15}$ 은  $H$ , 메틸, 에틸,  $n$ -프로필, 프로필,  $n$ -부틸,  $s$ -부틸, 또는  $i$ -부틸이다.

[0236] 상기 식의 일부 구현예에서,  $R_{16}$ 은  $H$ ,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  할로알킬,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 또는  $-(C_0-C_2)-알킬렌-헤테로아틸$ 이며, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로아틸은  $(C_1-C_4)$  알킬,  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  할로알킬,  $(C_1-C_4)$  할로알콕시, 및 할로젠으로부터 선택된 1 내지 3개 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0237] 상기 화학식의 일부 구현예에서,  $R_{17}$ 은  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  알켄일,  $(C_2-C_6)$  알킨일,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $(C_1-C_6)$  할로알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알콕시,  $(C_1-C_6)$  사이클로알킬, 할로젠,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , 또는  $CN$ 이다.

[0238] 상기 식의 일부 구현예에서,  $R_{18}$ 은  $H$ , 메틸, 에틸,  $n$ -프로필, 프로필,  $n$ -부틸,  $s$ -부틸, 또는  $i$ -부틸이다.

[0239] 상기 식의 일부 구현예에서,  $R_{19}$ 은  $H$ , 메틸, 에틸,  $n$ -프로필, 프로필,  $n$ -부틸,  $s$ -부틸, 또는  $i$ -부틸이다.

[0240] 또 다른 구현예에서,  $R_{18}$  및  $R_{19}$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성한다.

[0241] 상기 식의 일부 구현예에서,  $R_{20}$ 은  $H$ , 메틸, 에틸,  $n$ -프로필, 프로필,  $n$ -부틸,  $s$ -부틸, 또는  $i$ -부틸이다.

[0242] 상기 식의 일부 구현예에서,  $R_{21}$ 은  $H$ , 메틸, 에틸,  $n$ -프로필, 프로필,  $n$ -부틸,  $s$ -부틸, 또는  $i$ -부틸이다.

[0243] 상기 식의 일부 구현예에서,  $R_{22}$ 는  $H$ ,  $(C_1-C_4)$  알킬, 또는  $(C_6-C_{10})$  아틸이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $R_{22}$ 는  $H$ , 메틸, 에틸,  $n$ -프로필,  $i$ -프로필,  $n$ -부틸,  $s$ -부틸, 또는  $i$ -부틸이다. 또 다른 구현예에서,  $R_{22}$ 는  $(C_6-C_{10})$  아틸이다.

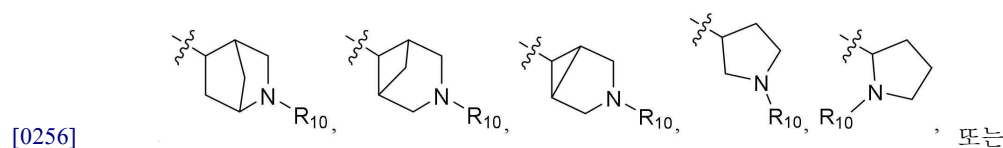
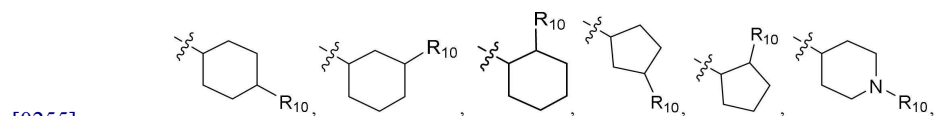
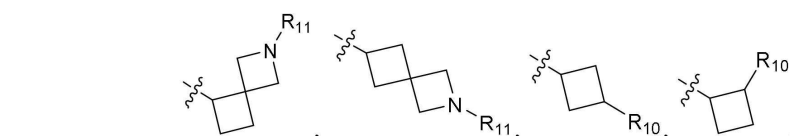
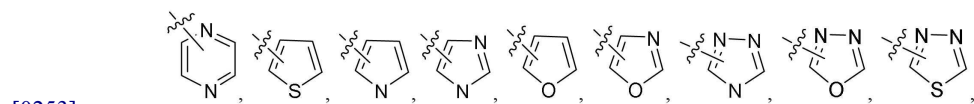
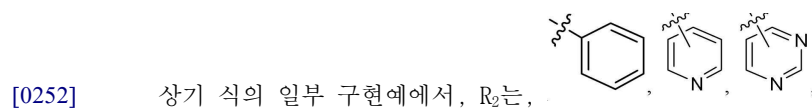
[0244] 상기 식의 일부 구현예에서,  $R_{23}$ 은 하기로부터 선택되며:  $H$ ,  $(C_1-C_4)$  알킬,  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  할로알콕시, 할로젠,  $-C(O)(C_1-C_4) 알킬$ ,  $-C(O)O(C_1-C_4) 알킬$ ,  $-C(O)(C_3-C_8) 사이클로알킬$ ,  $-C(O)헤테로사이클로알킬$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , 및  $CN$ 이며, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는  $(C_1-C_4)$  알콕시 및  $-OH$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $R_{23}$ 은 하기로부터 선택되며:  $(C_1-C_4)$  알킬,  $(C_1-C_4)$  알콕시,  $(C_1-C_4)$  할로알콕시, 및 할로젠, 여기서 상기 알킬 및 알콕시는  $(C_1-C_4)$  알콕시 및  $-OH$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다. 또 다른 구현예에서,  $R_{23}$ 은 하기로부터 선택된다:  $-C(O)(C_1-C_4) 알킬$ ,  $-C(O)O(C_1-C_4) 알킬$ ,  $-C(O)(C_3-C_8) 사이클로알킬$ ,  $-C(O)헤테로사이클로알킬$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , 및  $CN$ .

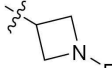
[0245] 또 다른 구현예에서, 이들이 부착된 동일 원자상의 2개의  $R_{23}$ 은 스피로헤테로사이클로알킬 환을 형성한다.

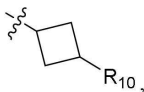
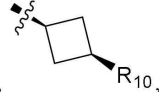
[0246] 상기 식의 일부 구현예에서,  $m$ 은 0 또는 1이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $m$ 은 1 또는 2이다. 또 다른 구현예에서,  $m$ 은 0이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $m$ 은 1이다. 또 다른 구현예에서,  $m$ 은 2이다.

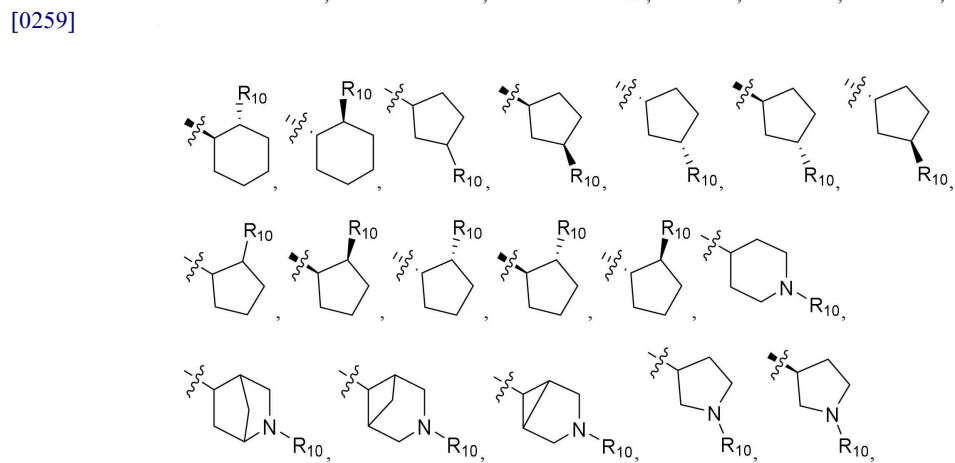
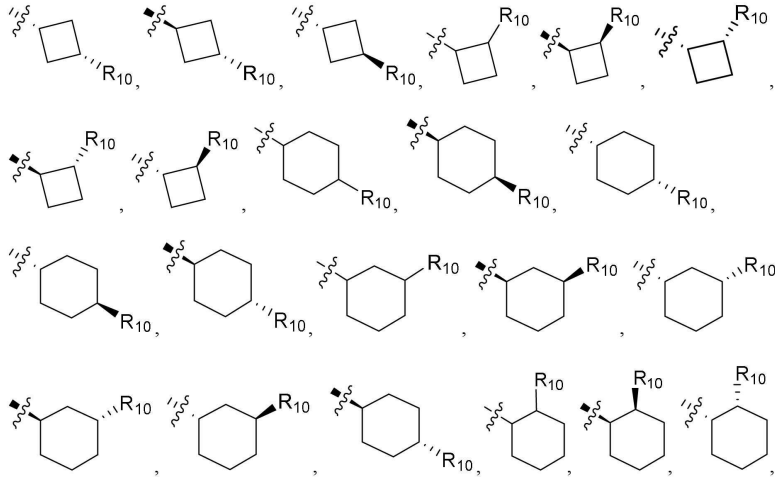
[0247] 상기 식의 일부 구현예에서,  $n$ 은 0 또는 1이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $n$ 은 1 또는 2이다. 또 다른 구현예에서,  $n$ 은 0이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $n$ 은 1이다. 또 다른 구현예에서,  $n$ 은 2이다.

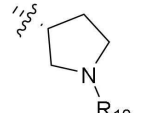
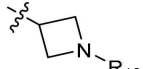
- [0248] 상기 식의 일부 구현예에서, p는 0 또는 1이다. 추가의 또 다른 구현예에서, p는 1 또는 2이다. 또 다른 구현예에서, p는 0이다. 추가의 또 다른 구현예에서, p는 1이다. 또 다른 구현예에서, p는 2이다.
- [0249] 상기 식의 일부 구현예에서, q는 0 또는 1이다. 추가의 또 다른 구현예에서, q는 1 또는 2이다. 또 다른 구현예에서, q는 0이다. 추가의 또 다른 구현예에서, q는 1이다. 또 다른 구현예에서, q는 2이다.
- [0250] 상기 식의 일부 구현예에서, r은 0 또는 1이다. 추가의 또 다른 구현예에서, r은 1 또는 2이다. 또 다른 구현예에서, r은 0이다. 추가의 또 다른 구현예에서, r은 1이다. 또 다른 구현예에서, r은 2이다.
- [0251] 상기 식의 일부 구현예에서, R<sub>1</sub>은 H, -CD<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며: 할로젠, -OR<sub>20</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>, -NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>, -NR<sub>20</sub>C(O)R<sub>21</sub>, -C(O)NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, -NR<sub>20</sub>C(O)NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -NR<sub>20</sub>S(O)<sub>r</sub>R<sub>21</sub>, -S(O)<sub>r</sub>NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, -NR<sub>20</sub>S(O)<sub>r</sub>NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -S(O)<sub>r</sub>R<sub>20</sub>, -P(O)R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, 및 -Si((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>3</sub>; 그리고 R<sub>4</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알킨일, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-알킬렌-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로젠, -OH, -NH<sub>2</sub>, CN, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -NR<sub>20</sub>C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -S(O)<sub>p</sub>(NH)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, 또는 -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 및 알콕시는 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬, -OH, -S(O)<sub>r</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -S(O)<sub>r</sub>(NH)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, -SF<sub>5</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬, 및 -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬)<sub>2</sub>; 또는 R<sub>4</sub> 및 X<sub>4</sub>는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 R<sub>17</sub>로 선택적으로 치환된 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 R<sub>4</sub> 및 X<sub>4</sub>는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 R<sub>17</sub>로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 환을 형성하며; 또는 R<sub>4</sub> 및 X<sub>4</sub>는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 R<sub>17</sub>로 선택적으로 치환된 (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) 사이클로알킬 환을 형성하며; 또는 인접한 원자상의 R<sub>4</sub> 및 X<sub>4</sub>는 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 R<sub>17</sub>로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 환을 형성한다.

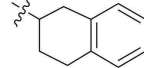


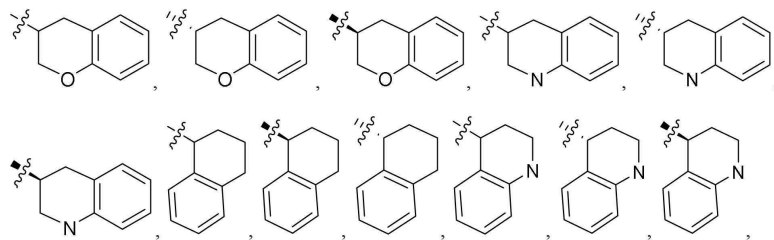
[0257]  이며, 여기서 각 R<sub>2</sub>는 하나 이상의 R<sub>10</sub>으로 치환된다.

[0258] 상기 식의 일부 구현예에서, R<sub>2</sub>는 , ,

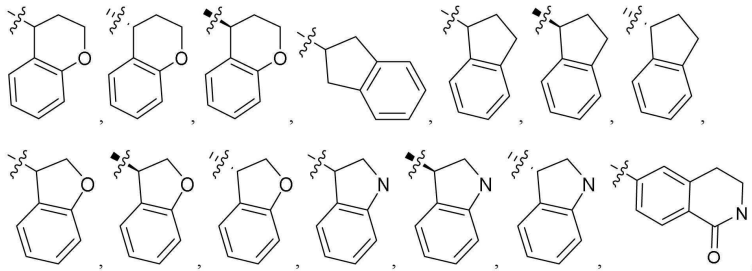


[0260]  또는  이며, 여기서 각 R<sub>2</sub>는 1 내지 2개의 R<sub>10</sub>으로 선택적으로 추가로 치환된다.

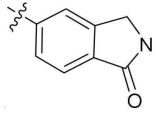
[0262] 상기 식의 일부 구현예에서, R<sub>2</sub>는 ,



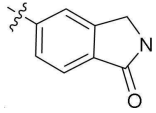
[0263] , , , , , , , , , 

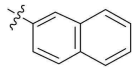


[0264]



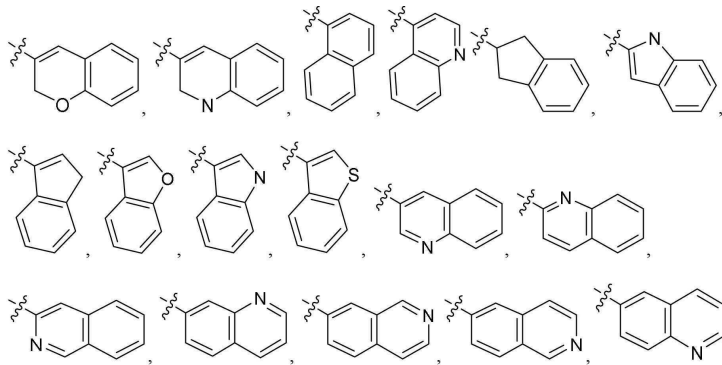
[0265]

또는  이며, 여기서 각각은 1 내지 2개의  $R_{11}$ 로 선택적으로 추가로 치환된다.

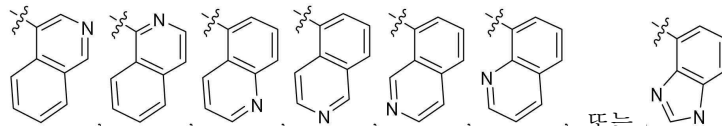


[0266]

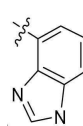
상기 식의 일부 구현예에서,  $R_2$ 는

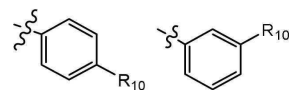


[0267]



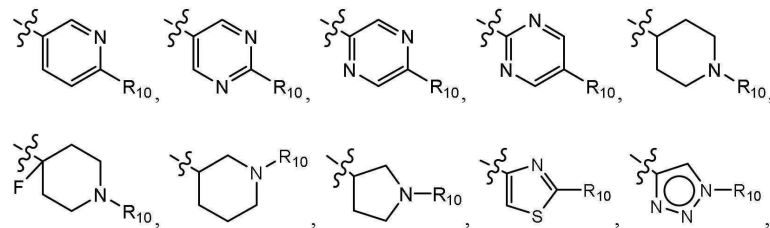
[0268]

또는  이며, 여기서 각각은 1 내지 2개의  $R_{11}$ 로 선택적으로 추가로 치환된다.

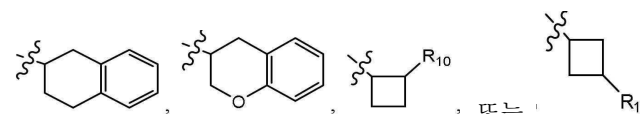


[0269]

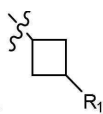
상기 화학식의 일부 구현예에서,  $n$ 은 1이고, 그리고  $R_2$ 는



[0270]

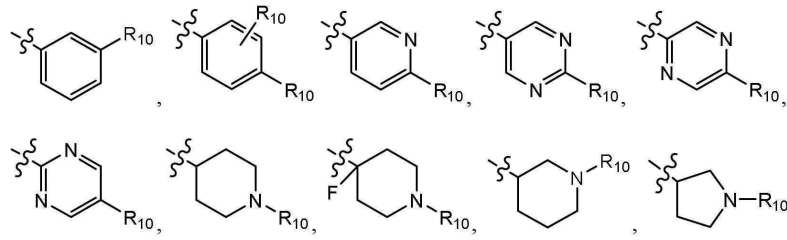
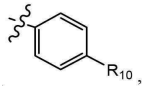


[0271]

또는  이며, 여기서 각각은 1 내지 2개의  $R_{10}$ 으로 선택적으로 추가로 치환된다.

[0272]

상기 식의 일부 구현예에서,  $R_2$ 는,



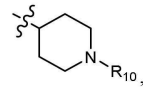
[0273]

[0274]

상기 식의 일부 구현예에서,  $R_2$ 는 또는 이며, 여기서 각각은 1 내지 2개의  $R_{10}$ 으로 선택적으로 추가로 치환된다.

[0275]

상기 화학식의 일부 구현예에서,  $n$ 은 0이고, 그리고  $R_2$ 는

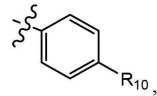


[0276]

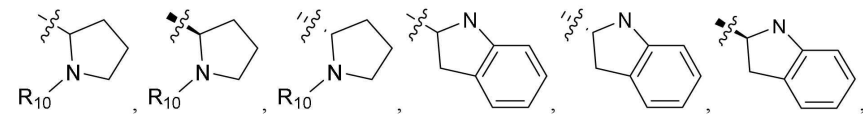
상기 화학식의 일부 구현예에서,  $n$ 은 2이고, 그리고  $R_2$ 는 , , , 또는 이며, 여기서 각각은 1 내지 2개의  $R_{10}$ 으로 선택적으로 추가로 치환된다.

[0277]

상기 화학식의 일부 구현예에서,  $n$ 은 2이고, 그리고  $R_2$ 는



[0278]

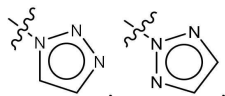


[0279]

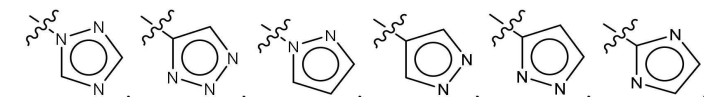
상기 화학식의 일부 구현예에서,  $n$ 은 2이고, 그리고  $R_2$ 는 , 또는 이며, 여기서 각각은 1 내지 2개의  $R_{10}$ 으로 선택적으로 추가로 치환된다.

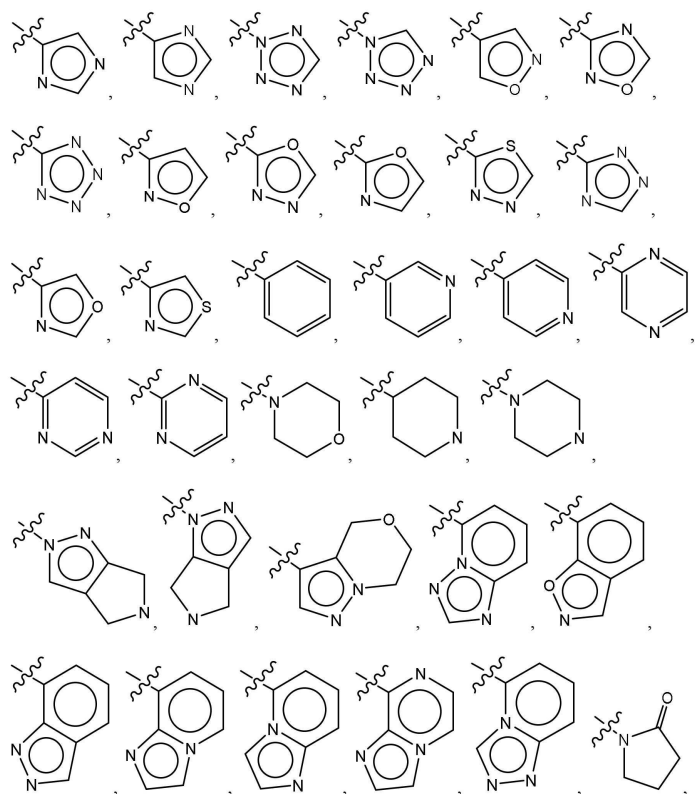
[0280]

상기 식의 일부 구현예에서,  $R_{10}$ 은



[0281]



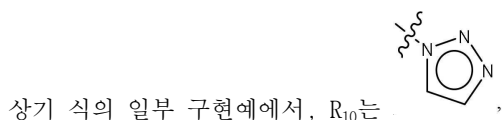


[0282]

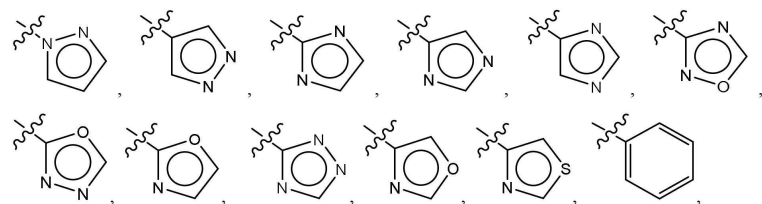
[0283]



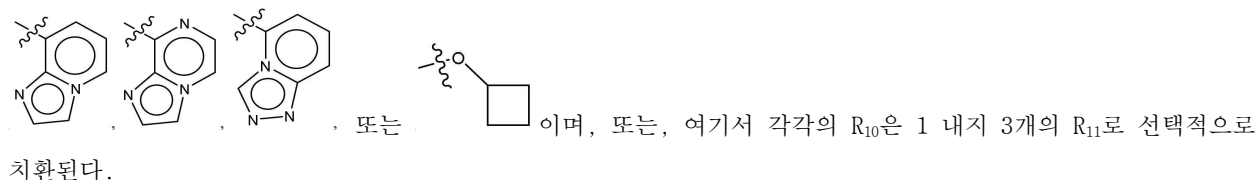
[0284]



[0285]



[0286]



[0287]

화학식 (I)의 일부 양태에서, X<sub>1</sub>는 CR<sub>6</sub>이다. 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub>은 CR<sub>6</sub>이고, 그리고 X<sub>2</sub>는 CR<sub>7</sub>이다. 추가의 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub>은 CR<sub>6</sub>이며, X<sub>2</sub>는 CR<sub>7</sub>이며, 그리고 X<sub>3</sub>은 CR<sub>8</sub>이다. 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub>은 CR<sub>6</sub>이며, X<sub>2</sub>는 CR<sub>7</sub>이며, X<sub>3</sub>은 CR<sub>8</sub>이며, 그리고 X<sub>4</sub>는 CR<sub>9</sub>이다. 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub>은 CR<sub>6</sub>이며, X<sub>2</sub>는 CR<sub>7</sub>이며, X<sub>3</sub>은 CR<sub>8</sub>이며, 그리고 X<sub>4</sub>는 CR<sub>9</sub>이며, 그리고 R<sub>5</sub>는 H이다. 추가의 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub>은 CR<sub>6</sub>이며, X<sub>2</sub>는 CR<sub>7</sub>이며, X<sub>3</sub>은 CR<sub>8</sub>이며, X<sub>4</sub>는 CR<sub>9</sub>이며, R<sub>5</sub>는 H이며, R<sub>6</sub>은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 또는 할로젠이다. 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub>은 CR<sub>6</sub>이며, X<sub>2</sub>는 CR<sub>7</sub>이며, X<sub>3</sub>은 CR<sub>8</sub>이며, X<sub>4</sub>는 CR<sub>9</sub>이며, R<sub>5</sub>는 H이며, R<sub>6</sub>은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 또는 할로젠이며, 그리고 R<sub>7</sub>은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, 또는 할로젠이다. 추가의 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub>은 CR<sub>6</sub>이며, X<sub>2</sub>는



이상의  $R_{10}$ 으로 치환된 ( $C_6-C_{14}$ ) 아틸이다.

[0292]

또 다른 구현예에서,  $X_1$ 은  $CR_6$ 이며,  $X_2$ 는  $CR_7$ 이며,  $X_3$ 은  $CR_8$ 이며,  $X_4$ 는  $CR_9$ 이며,  $R_5$ 는 H이며,  $R_6$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$ 는 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_{10}$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{3'}$ 은 H이며,  $R_3$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며, 그리고  $R_2$ 는 하나 이상의  $R_{10}$ 으로 치환된 ( $C_6-C_{14}$ ) 아틸이며, 그리고  $R_{10}$ 은 ( $C_6-C_{14}$ ) 아틸, 헤테로아틸, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아틸, 헤테로아틸, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된다.

[0293]

또 다른 구현예에서,  $X_1$ 은  $CR_6$ 이며,  $X_2$ 는  $CR_7$ 이며,  $X_3$ 은  $CR_8$ 이며,  $X_4$ 는  $CR_9$ 이며,  $R_5$ 는 H이며,  $R_6$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$ 는 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_{10}$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{3'}$ 은 H이며,  $R_3$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며, 그리고  $R_2$ 는 하나 이상의  $R_{10}$ 으로 치환된 헤테로아틸이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$ 은  $CR_6$ 이며,  $X_2$ 는  $CR_7$ 이며,  $X_3$ 은  $CR_8$ 이며,  $X_4$ 는  $CR_9$ 이며,  $R_5$ 는 H이며,  $R_6$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$ 는 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_{10}$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{3'}$ 은 H이며,  $R_3$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며,  $R_2$ 는 하나 이상의  $R_{10}$ 으로 치환된 헤테로아틸이며, 그리고  $R_{10}$ 은 ( $C_6-C_{14}$ ) 아틸, 헤테로아틸, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아틸, 헤테로아틸, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된다.

[0294]

또 다른 구현예에서,  $X_1$ 은  $CR_6$ 이며,  $X_2$ 는  $CR_7$ 이며,  $X_3$ 은  $CR_8$ 이며,  $X_4$ 는  $CR_9$ 이며,  $R_5$ 는 H이며,  $R_6$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$ 는 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_{10}$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{3'}$ 은 H이며,  $R_3$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며, 그리고  $R_2$ 는 하나 이상의  $R_{10}$ 으로 치환된 ( $C_3-C_8$ ) 사이클로알킬이다.

[0295]

또 다른 구현예에서,  $X_1$ 은  $CR_6$ 이며,  $X_2$ 는  $CR_7$ 이며,  $X_3$ 은  $CR_8$ 이며,  $X_4$ 는  $CR_9$ 이며,  $R_5$ 는 H이며,  $R_6$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$ 는 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_{10}$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{3'}$ 은 H이며,  $R_3$ 은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며,  $R_2$ 는 하나 이상의  $R_{10}$ 으로 치환된 ( $C_3-C_8$ ) 사이클로알킬이며, 그리고  $R_{10}$ 은 ( $C_6-C_{14}$ ) 아틸, 헤테로아틸, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아틸, 헤테로아틸, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$ 로 선택적으로 치환된다.

[0296] 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{3'}$  은 H이며,  $R_3$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며, 그리고  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{3'}$  은 H이며,  $R_3$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며,  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 헤테로사이클로알킬이며, 그리고  $R_{10}$  은  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$  로 선택적으로 치환된다.

[0297] 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며, 그리고  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$  로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, 그리고  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성한다.

[0298] 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며, 그리고  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된  $(C_6-C_{14})$  아릴이다.

[0299] 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며,  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된  $(C_6-C_{14})$  아릴이며, 그리고  $R_{10}$  은  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$  로 선택적으로 치환된다.

[0300] 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_{10}$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며, 그리고  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 헤테로아릴이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_{10}$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며, 그리고  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 헤테로아릴이며, 그리고  $R_{10}$  은  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$  로 선택적으로 치환된다.

[0301] 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_{10}$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며, 그리고  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬이다.

[0302] 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_{10}$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며,  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬이며, 그리고  $R_{10}$  은  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$  로 선택적으로 치환된다.

[0303] 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_{10}$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며, 그리고  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 또는 할로젠이며, R<sub>1</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며: -OR<sub>20</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>, 및 -NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>3'</sub> 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 사이클로알킬 환을 형성하며, R<sub>2</sub> 는 하나 이상의 R<sub>10</sub> 으로 치환된 헤테로사이클로알킬이며, 그리고 R<sub>10</sub> 은 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R<sub>11</sub> 로 선택적으로 치환된다.

[0304]

화합식 (I) 의 일부 양태에서, X<sub>1</sub> 는 CR<sub>6</sub> 이다. 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 은 CR<sub>6</sub> 이고, 그리고 X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이다. 추가의 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 은 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, 그리고 X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이다. 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 는 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이며, 그리고 X<sub>4</sub> 는 N이다. 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 는 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이며, X<sub>4</sub> 는 N이며, 그리고 R<sub>5</sub> 는 H이다. 추가의 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 는 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이며, X<sub>4</sub> 는 N이며, R<sub>5</sub> 는 H이며, 그리고 R<sub>6</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 또는 할로젠이다. 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 는 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이며, X<sub>4</sub> 는 N이며, R<sub>5</sub> 는 H이며, R<sub>6</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 또는 할로젠이며, 그리고 R<sub>7</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, 또는 할로젠이다.

[0305]

추가의 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 은 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이며, X<sub>4</sub> 는 N이며, R<sub>5</sub> 는 H이며, R<sub>6</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>7</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, 또는 할로젠이며, 그리고 R<sub>8</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 또는 할로젠이다. 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 은 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이며, X<sub>4</sub> 는 N이며, R<sub>5</sub> 는 H이며, R<sub>6</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>7</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>8</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 또는 할로젠이며, 그리고 R<sub>1</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다: -OR<sub>20</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>, 및 -NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>. 추가의 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 은 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이며, X<sub>4</sub> 는 N이며, R<sub>5</sub> 는 H이며, R<sub>6</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>7</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>8</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 또는 할로젠이며, R<sub>1</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 -OR<sub>20</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>, 및 -NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub> 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, 그리고 R<sub>3'</sub> 은 H이다.

[0306]

또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 은 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이며, X<sub>4</sub> 는 N이며, R<sub>5</sub> 는 H이며, R<sub>6</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>7</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>8</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 또는 할로젠이며, R<sub>1</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 -OR<sub>20</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>, 및 -NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub> 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, R<sub>3'</sub> 는 H이며, 그리고 R<sub>3</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, 또는 CN이다. 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 은 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이며, X<sub>4</sub> 는 N이며, R<sub>5</sub> 는 H이며, R<sub>6</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>7</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>8</sub> 는 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 또는 할로젠이며, R<sub>1</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며: -OR<sub>20</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>, 및 -NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>, R<sub>3'</sub> 은 H이며, R<sub>3</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, 또는 CN이며, 그리고 R<sub>2</sub> 는 하나 이상의 R<sub>10</sub> 으로 치환된 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아릴이다.

[0307]

또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 은 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이며, X<sub>4</sub> 는 N이며, R<sub>5</sub> 는 H이며, R<sub>6</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>7</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>8</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 또는 할로젠이며, R<sub>1</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 -OR<sub>20</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>, 및 -NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, R<sub>3'</sub> 는 H이며, R<sub>3</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, 또는 CN이며, R<sub>2</sub> 는 하나 이상의 R<sub>10</sub> 으로 치환된 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아틸이며, 그리고 R<sub>10</sub> 은 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아틸, 헤테로아틸, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아틸, 헤테로아틸, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R<sub>11</sub> 로 선택적으로 치환된다.

[0308]

또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 은 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이며, X<sub>4</sub> 는 N이며, R<sub>5</sub> 는 H이며, R<sub>6</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>7</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>8</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 또는 할로젠이며, R<sub>1</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 -OR<sub>20</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>, 및 -NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, R<sub>3'</sub> 는 H이며, R<sub>3</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, 또는 CN이며, 그리고 R<sub>2</sub> 는 하나 이상의 R<sub>10</sub> 으로 치환된 헤테로아틸이다. 추가의 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 은 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이며, X<sub>4</sub> 는 N이며, R<sub>5</sub> 는 H이며, R<sub>6</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>7</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>8</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 또는 할로젠이며, R<sub>1</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 -OR<sub>20</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>, 및 -NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, R<sub>3'</sub> 는 H이며, R<sub>3</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, 또는 CN이며, R<sub>2</sub> 는 하나 이상의 R<sub>10</sub> 으로 치환된 헤테로아틸이며, 그리고 R<sub>10</sub> 은 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아틸, 헤테로아틸, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아틸, 헤테로아틸, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R<sub>11</sub> 로 선택적으로 치환된다.

[0309]

또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 은 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이며, X<sub>4</sub> 는 N이며, R<sub>5</sub> 는 H이며, R<sub>6</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>7</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>8</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 또는 할로젠이며, R<sub>1</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 -OR<sub>20</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>, 및 -NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, R<sub>3'</sub> 는 H이며, R<sub>3</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, 또는 CN이며, 그리고 R<sub>2</sub> 는 하나 이상의 R<sub>10</sub> 으로 치환된 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬이다. 또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 은 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이며, X<sub>4</sub> 는 N이며, R<sub>5</sub> 는 H이며, R<sub>6</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>7</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>8</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 또는 할로젠이며, R<sub>1</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며: -OR<sub>20</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>, 및 -NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>, R<sub>3'</sub> 은 H이며, R<sub>3</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, 또는 CN이며, R<sub>2</sub> 는 하나 이상의 R<sub>10</sub> 으로 치환된 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 사이클로알킬이며, 그리고 R<sub>10</sub> 은 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 아틸, 헤테로아틸, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아틸, 헤테로아틸, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R<sub>11</sub> 로 선택적으로 치환된다.

[0310]

또 다른 구현예에서, X<sub>1</sub> 은 CR<sub>6</sub> 이며, X<sub>2</sub> 는 CR<sub>7</sub> 이며, X<sub>3</sub> 은 CR<sub>8</sub> 이며, X<sub>4</sub> 는 N이며, R<sub>5</sub> 는 H이며, R<sub>6</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>7</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 할로알킬, 또는 할로젠이며, R<sub>8</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 또는 할로젠이며, R<sub>1</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 -OR<sub>20</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>20</sub>, 및 -NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, R<sub>3'</sub> 는 H이며, R<sub>3</sub> 은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 하이드록시알킬, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, 또는 CN이며, 그리고 R<sub>2</sub> 는 하나 이상의 R<sub>10</sub> 으로 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 추가의 또 다른 구

현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  는 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$  로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,  $R_{3'}$  는 H이며,  $R_3$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며,  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 헤테로사이클로알킬이며, 그리고  $R_{10}$  은 ( $C_6-C_{14}$ ) 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$  로 선택적으로 치환된다.

[0311]

또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며, 그리고  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  는 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ , 그리고  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 ( $C_3-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성한다.

[0312]

추가적 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$  로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 ( $C_3-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성하며, 그리고  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 ( $C_6-C_{14}$ ) 아릴이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  는 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_3$  및  $R_{3'}$  는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 ( $C_3-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성하며,  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 ( $C_6-C_{14}$ ) 아릴이며, 그리고  $R_{10}$  은 ( $C_6-C_{14}$ ) 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$  로 선택적으로 치환된다.

[0313]

추가적 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$  로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 ( $C_3-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성하며, 그리고  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 헤테로아릴이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  는 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및

$-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_3$  및  $R_{3'}$  는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 ( $C_3-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성하며,  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 헤테로아릴이며, 그리고  $R_{10}$  은 ( $C_6-C_{14}$ ) 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$  로 선택적으로 치환된다.

[0314]

또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 ( $C_3-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성하며, 그리고  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 ( $C_3-C_8$ ) 사이클로알킬이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  는 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 ( $C_3-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성하며,  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 ( $C_3-C_8$ ) 사이클로알킬이며, 그리고  $R_{10}$  은 ( $C_6-C_{14}$ ) 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$  로 선택적으로 치환된다.

[0315]

또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 ( $C_3-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성하며, 그리고  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  는 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_3$  및  $R_{3'}$  는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 ( $C_3-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성하며,  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 헤테로사이클로알킬이며, 그리고  $R_{10}$  은 ( $C_6-C_{14}$ ) 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$  로 선택적으로 치환된다.

[0316]

추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 ( $C_3-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성하며, 그리고  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 헤테로아릴이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  는 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및

$-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 ( $C_3-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성하며,  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 헤테로아릴이며, 그리고  $R_{10}$  은 ( $C_6-C_{14}$ ) 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$  로 선택적으로 치환된다.

[0317]

또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$  로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 ( $C_3-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성하며, 그리고  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 ( $C_3-C_8$ ) 사이클로알킬이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  는 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 ( $C_3-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성하며,  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 ( $C_3-C_8$ ) 사이클로알킬이며, 그리고  $R_{10}$  은 ( $C_6-C_{14}$ ) 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$  로 선택적으로 치환된다.

[0318]

또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$  로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 ( $C_3-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성하며, 그리고  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  는 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_2-C_6$ ) 하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 ( $C_3-C_7$ ) 사이클로알킬 환을 형성하며,  $R_2$  는 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된 헤테로사이클로알킬이며, 그리고  $R_{10}$  은 ( $C_6-C_{14}$ ) 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$  로 선택적으로 치환된다.

[0319]

화합식 (I) 의 일부 양태에서,  $X_1$  는  $CR_6$  이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이고, 그리고  $X_2$  는  $CR_7$  이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며, 그리고  $X_3$  은 N이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은 N이며, 그리고  $X_4$  는  $CR_9$  이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은 N이며, 그리고  $X_4$  는  $CR_9$  이며, 그리고  $R_5$  는 H이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은 N이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은 N이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며, 그리고  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은 N이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 할로알킬, 또는 할로젠이며, 그리고  $R_9$  은 H, ( $C_1-C_6$ ) 알킬, ( $C_1-C_6$ ) 알콕시, 또는 할로젠이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은 N이며,  $X_4$

는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_9$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0320]

추가 또는 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은 N이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, 그리고  $R_{3'}$  는 H이며,  $R_3$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며, 또는  $R_3$  및  $R_{3'}$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성한다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은 N이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{3'}$  은 H이며,  $R_3$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며, 또는  $R_3$  및  $R_{3'}$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며, 그리고  $R_2$  는  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된다.

[0321]

또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은 N이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,  $R_{3'}$  는 H이며,  $R_3$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며, 또는  $R_3$  및  $R_{3'}$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며,  $R_2$  는  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환되며, 그리고  $R_{10}$  은  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$  로 선택적으로 치환된다.

[0322]

화학식 (I) 의 일부 양태에서,  $X_1$  는  $CR_6$  이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며, 그리고  $X_2$  는 N이다. 추가 또는 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는 N이며, 그리고  $X_3$  은  $CR_8$  이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는 N이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며, 그리고  $X_4$  는  $CR_9$  이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는 N이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며, 그리고  $X_4$  는  $CR_9$  이며, 그리고  $R_5$  는 H이다. 추가 또는 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는 N이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며, 그리고  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는 N이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며, 그리고  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는 N이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며, 그리고  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는 N이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,

$R_9$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$  로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0323]

또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는 N이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$  로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,  $R_{3'}$  는 H이며,  $R_3$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며, 그리고  $R_{3'}$  은 H이며,  $R_3$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며, 또는  $R_3$  및  $R_{3'}$  는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성한다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  는  $CR_6$  이며,  $X_2$  는 N이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$  로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,  $R_{3'}$  는 H이며,  $R_3$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며, 또는  $R_3$  및  $R_{3'}$  는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며, 그리고  $R_2$  는  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된다.

[0324]

또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는 N이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$  로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며,  $R_{3'}$  는 H이며,  $R_3$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며, 또는  $R_3$  및  $R_{3'}$  는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며,  $R_2$  는  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환되며, 그리고  $R_{10}$  은  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$  로 선택적으로 치환된다.

[0325]

화학식 (I)의 일부 구현예에서,  $X_1$  는 N이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은 N이고, 그리고  $X_2$  는  $CR_7$  이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은 N이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며, 그리고  $X_3$  은  $CR_8$  이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은 N이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며, 그리고  $X_4$  는  $CR_9$  이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은 N이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며, 그리고  $X_4$  는  $CR_9$  이며, 그리고  $R_5$  는 H이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은 N이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며, 그리고  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이다. 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은 N이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며, 그리고  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이다.

[0326]

또 다른 구현예에서,  $X_1$  은 N이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며, 그리고  $R_5$  는 H이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며, 그리고  $R_9$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은 N이며,  $X_2$  는  $CR_7$

이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며, 그리고  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ . 추가의 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은 N이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ , 그리고  $R_{3'}$  은 H이며,  $R_3$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며, 또는  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성한다.

[0327]

또 다른 구현예에서,  $X_1$  은 N이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{3'}$  는 H이며,  $R_3$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며, 또는  $R_3$  및  $R_{3'}$  은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며, 그리고  $R_2$  는  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환된다.

[0328]

또 다른 구현예에서,  $X_1$  은 N이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  할로알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_2-C_6)$  하이드록시알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며:  $-OR_{20}$ ,  $-C(O)R_{20}$ ,  $-CO_2R_{20}$ , 및  $-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{3'}$  는 H이며,  $R_3$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  하이드록시알킬,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ , 또는 CN이며, 또는  $R_3$  및  $R_{3'}$  는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께  $(C_3-C_7)$  사이클로알킬 환을 형성하며,  $R_2$  는  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴,  $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{10}$  으로 치환되며, 그리고  $R_{10}$  은  $(C_6-C_{14})$  아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의  $R_{11}$  로 선택적으로 치환된다.

[0329]

상기 화학식의 일부 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며, 그리고  $R_1$  은 H, 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며, 그리고  $R_3$  은 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_1$  은 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며,  $R_3$  은 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며, 그리고  $R_{3'}$  는 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는

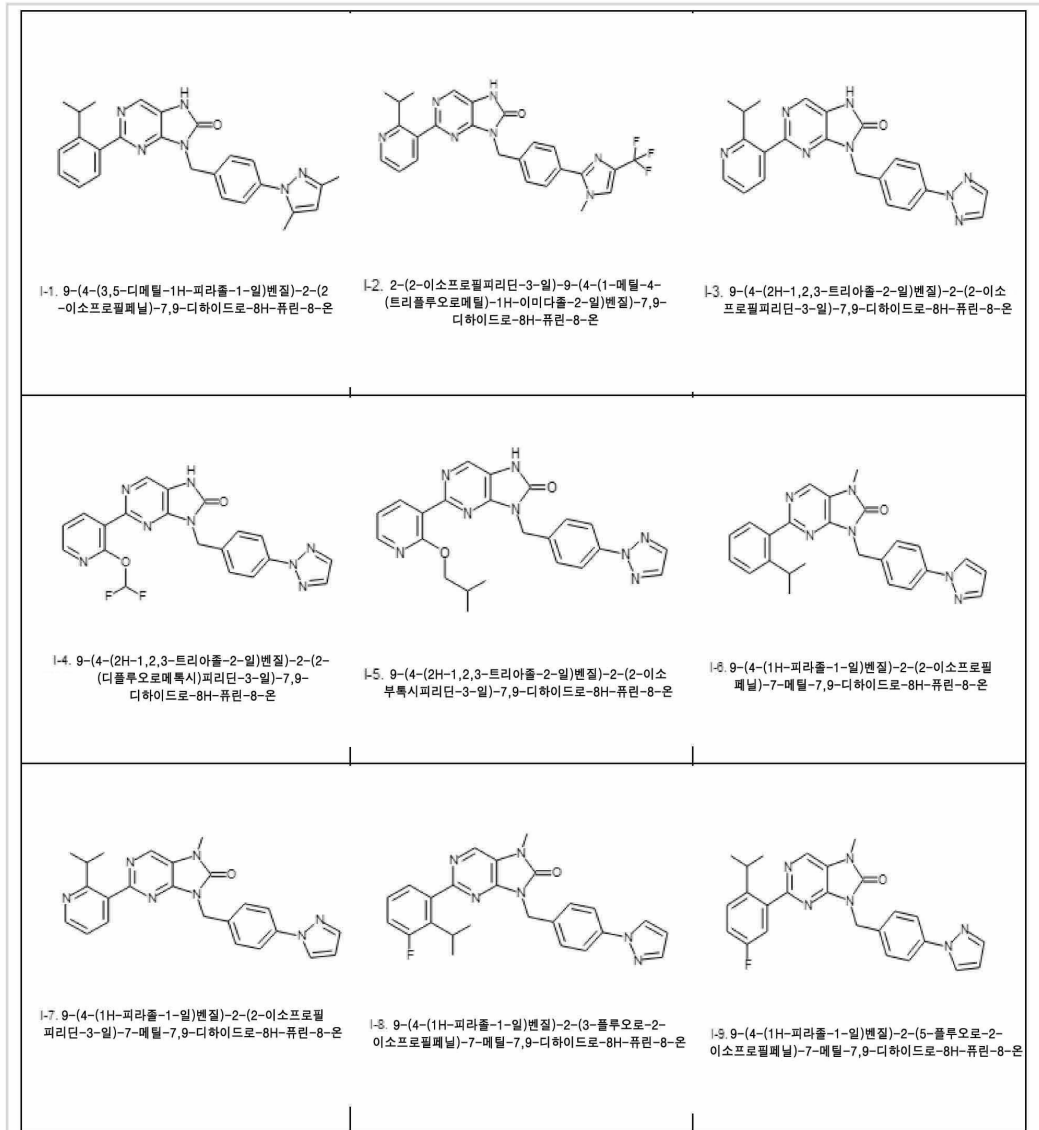
할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_{11}$  은 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며,  $R_3$  은 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며,  $R_{3'}$  는 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며, 그리고  $R_4$  는  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬,  $-NH-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 또는  $-NH-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬이다.

[0330] 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는 N이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_{11}$  은 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며,  $R_3$  은 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며,  $R_{3'}$  는 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며, 그리고  $R_4$  는  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬,  $-NH-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 또는  $-NH-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬이다.

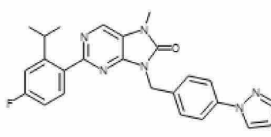
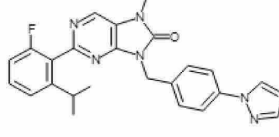
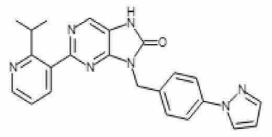
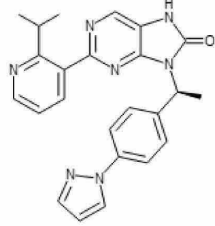
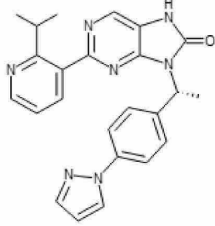
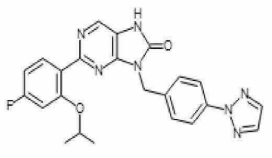
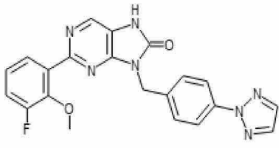
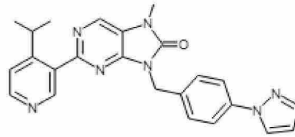
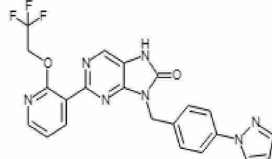
[0331] 상기 화학식의 일부 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며, 그리고  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며, 그리고  $R_{11}$  은 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_{11}$  은 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며, 그리고  $R_3$  은 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_{11}$  은 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며,  $R_3$  은 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며,  $R_{3'}$  는 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며, 그리고  $R_4$  는  $(C_1-C_6)$  알킬,  $(C_1-C_6)$  알콕시,  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬,  $-NH-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 또는  $-NH-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬이다.

[0332] 또 다른 구현예에서,  $X_1$  은  $CR_6$  이며,  $X_2$  는  $CR_7$  이며,  $X_3$  은  $CR_8$  이며,  $X_4$  는  $CR_9$  이며,  $R_5$  는 H이며,  $R_6$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_7$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_8$  은 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_9$  는 H,  $(C_1-C_6)$  알킬, 또는 할로젠이며,  $R_{11}$  은 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며,  $R_3$  은 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며,  $R_{3'}$  는 H 또는  $(C_1-C_6)$  알킬이며, 그리고  $R_4$  는  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬,  $-O-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬,  $-NH-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $(C_3-C_8)$  사이클로알킬, 또는  $-NH-(C_0-C_2)$ -알킬렌-헤테로사이클로알킬이다.

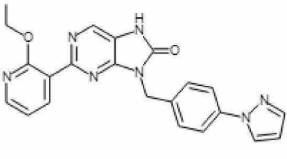
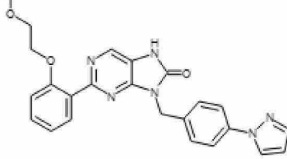
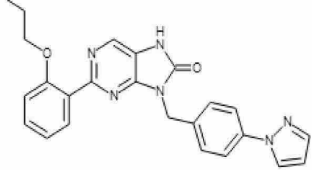
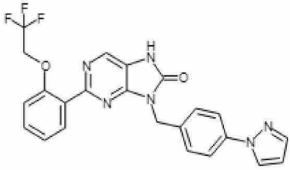
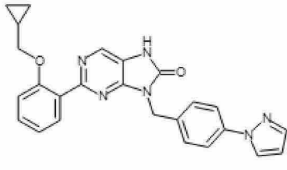
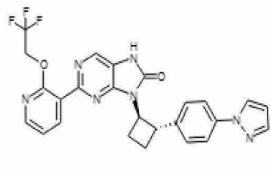
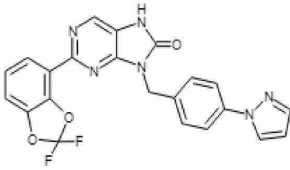
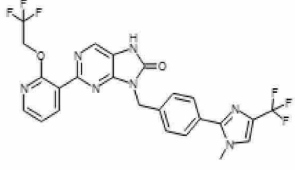
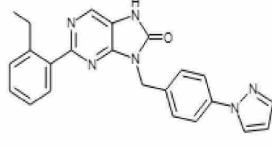
[0333] 본 출원의 비제한적인 예시적 화합물은 하기 화합물을 포함한다:



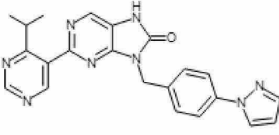
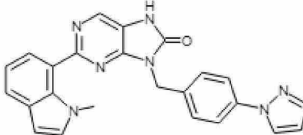
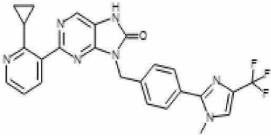
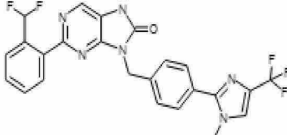
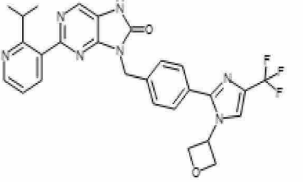
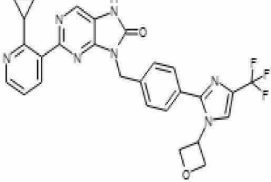
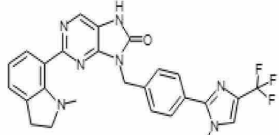
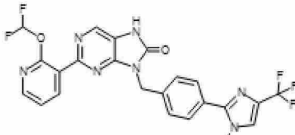
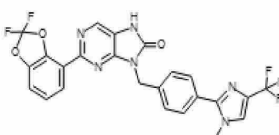
[0334]

 <p>I-10. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(4-플루오로-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-11. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-플루오로-6-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-12. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-13. (S)-9-(1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-14. (R)-9-(1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-15. 9-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤질)-2-(4-플루오로-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-16. 9-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤질)-2-(3-플루오로-2-메틸피리딘-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-17. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(4-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-18. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

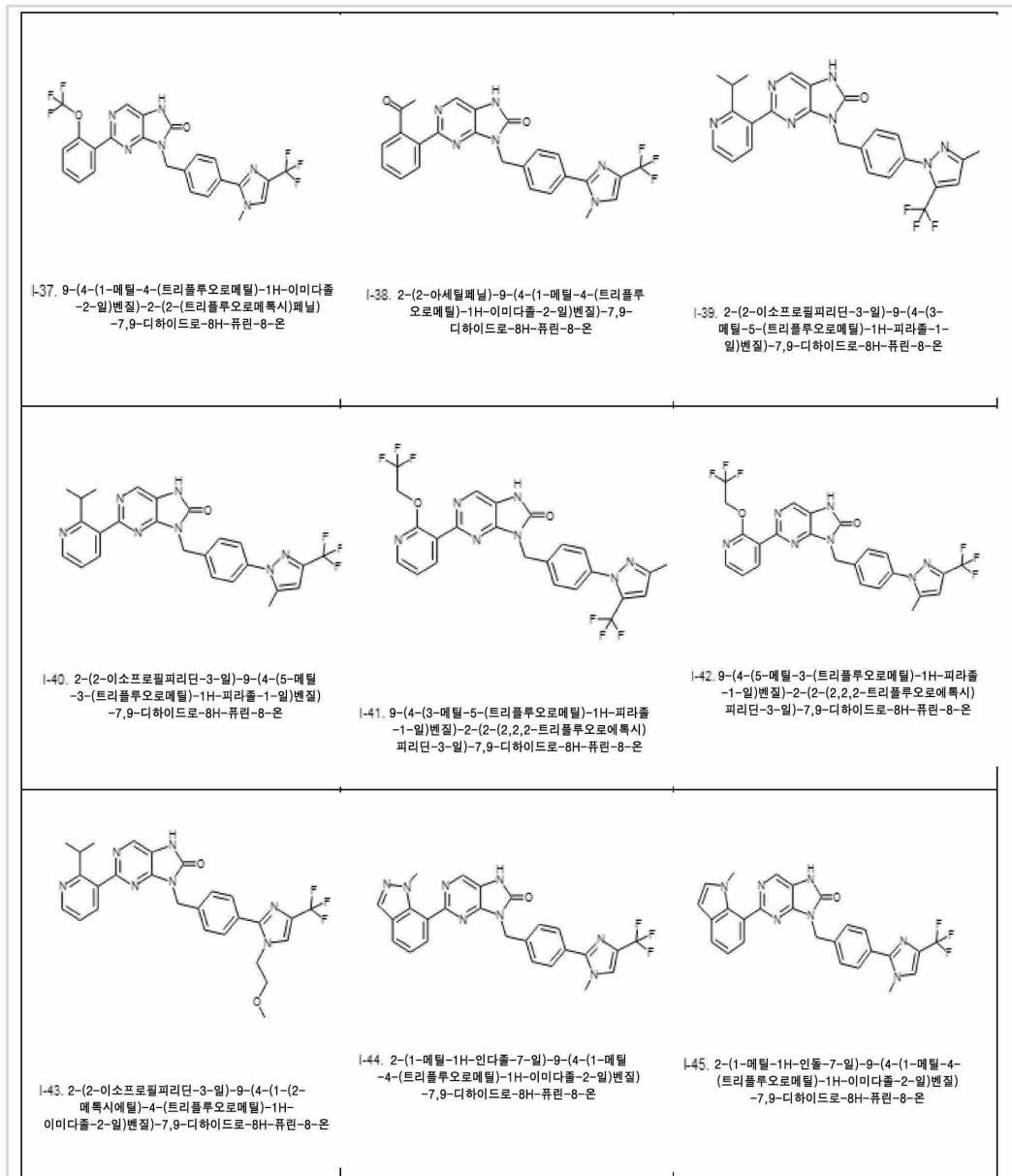
[0335]

 <p>I-19. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-에톡시페리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-20. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-메톡시페놀)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-21. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-프로폭시페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-22. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-23. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-(사이클로프로필메톡시)페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-24. 9-((1R,2S)-2-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)사이클로부틸)-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-25. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-26. 9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-27. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-에틸페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

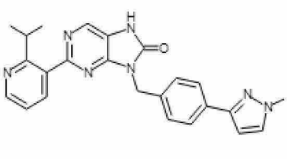
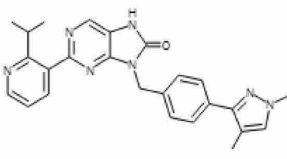
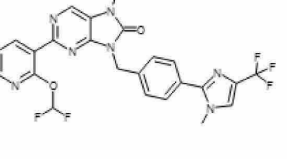
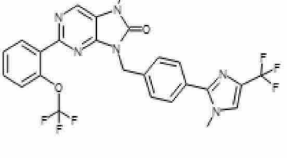
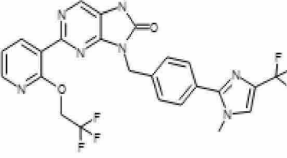
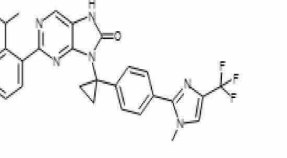
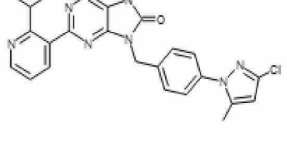
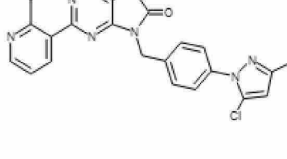
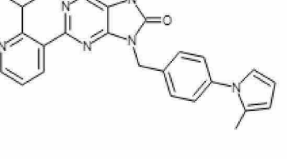
[0336]

 <p>I-28. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(4-이소프로필피리미딘-5-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-29. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(1-메틸-1H-인돌-7-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-30. 2-(2-사이클로프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-31. 2-(2-(디플루오로메틸)페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-32. 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-(옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-33. 2-(2-사이클로프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-(옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-34. 9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(1-메틸인돌린-7-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-35. 2-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-36. 2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

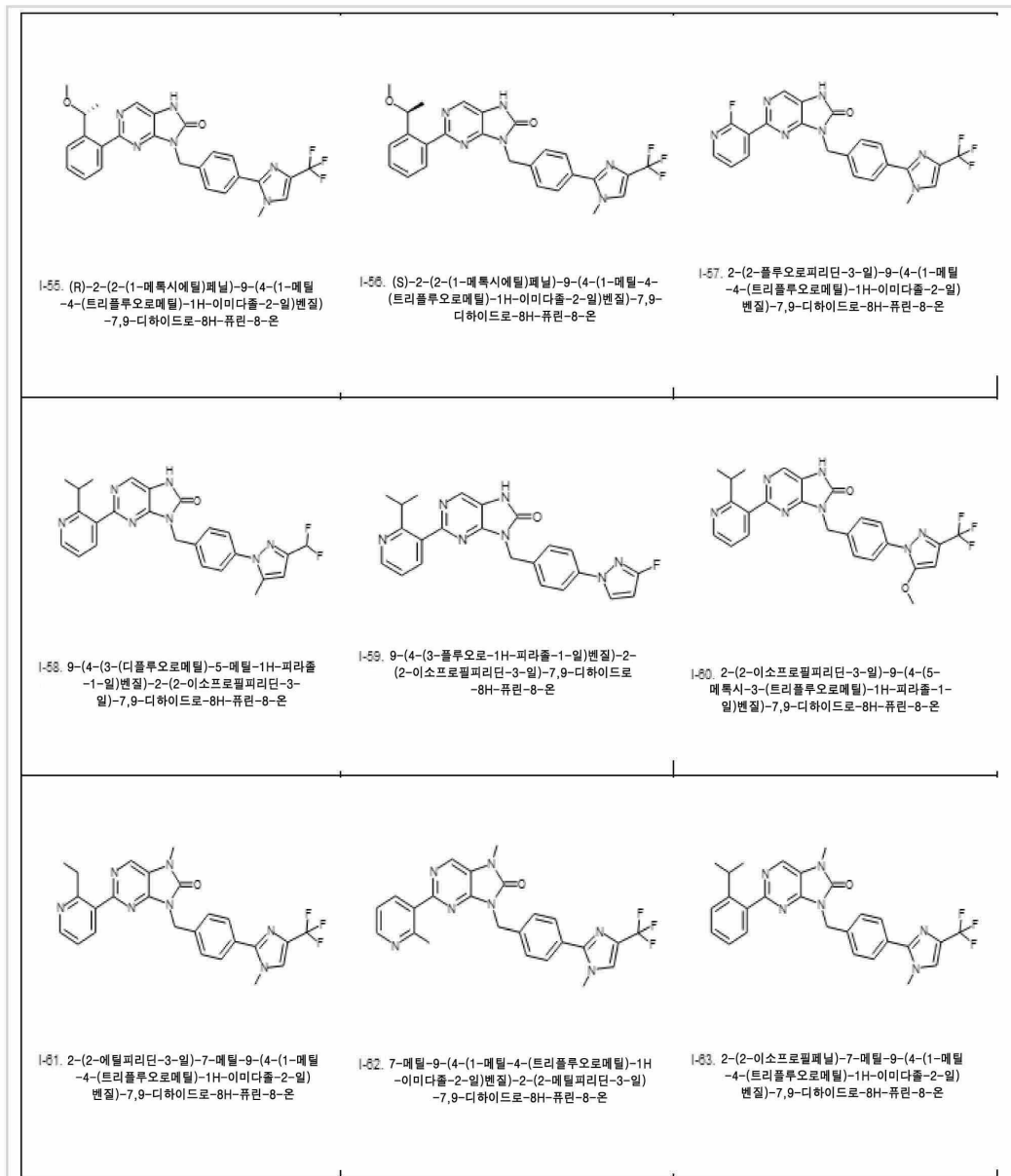
[0337]



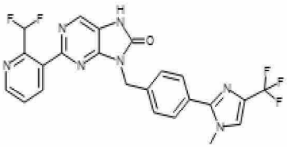
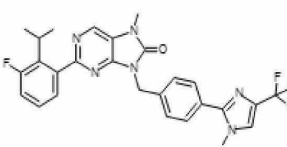
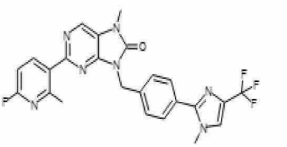
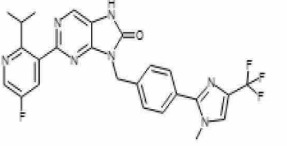
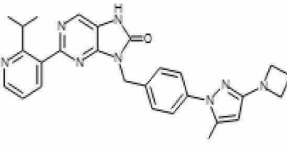
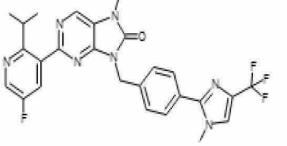
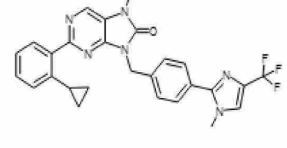
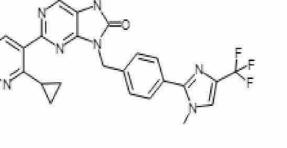
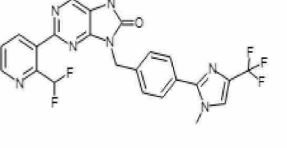
[0338]

 <p>I-46. 2-(2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-47. 9-(4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-48. 2-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-49. 7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-50. 7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(2,2-트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-51. 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)사이클로프로필)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-52. 9-(4-(3-클로로-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-53. 9-(4-(5-클로로-3-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-54. 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(2-메틸-1H-피롤-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

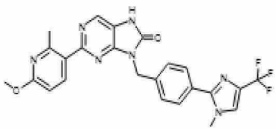
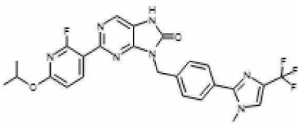
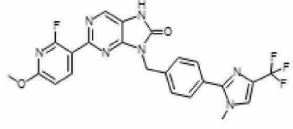
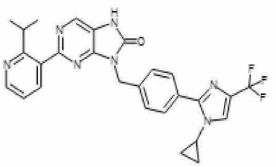
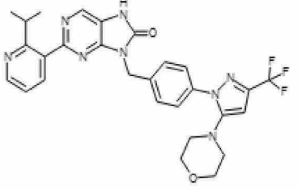
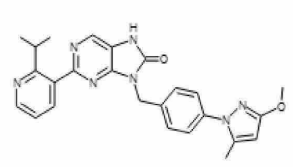
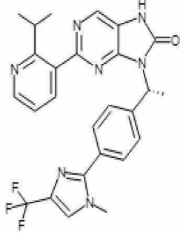
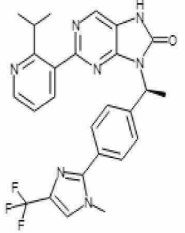
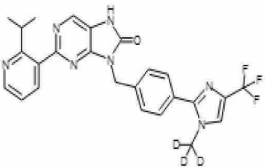
[0339]



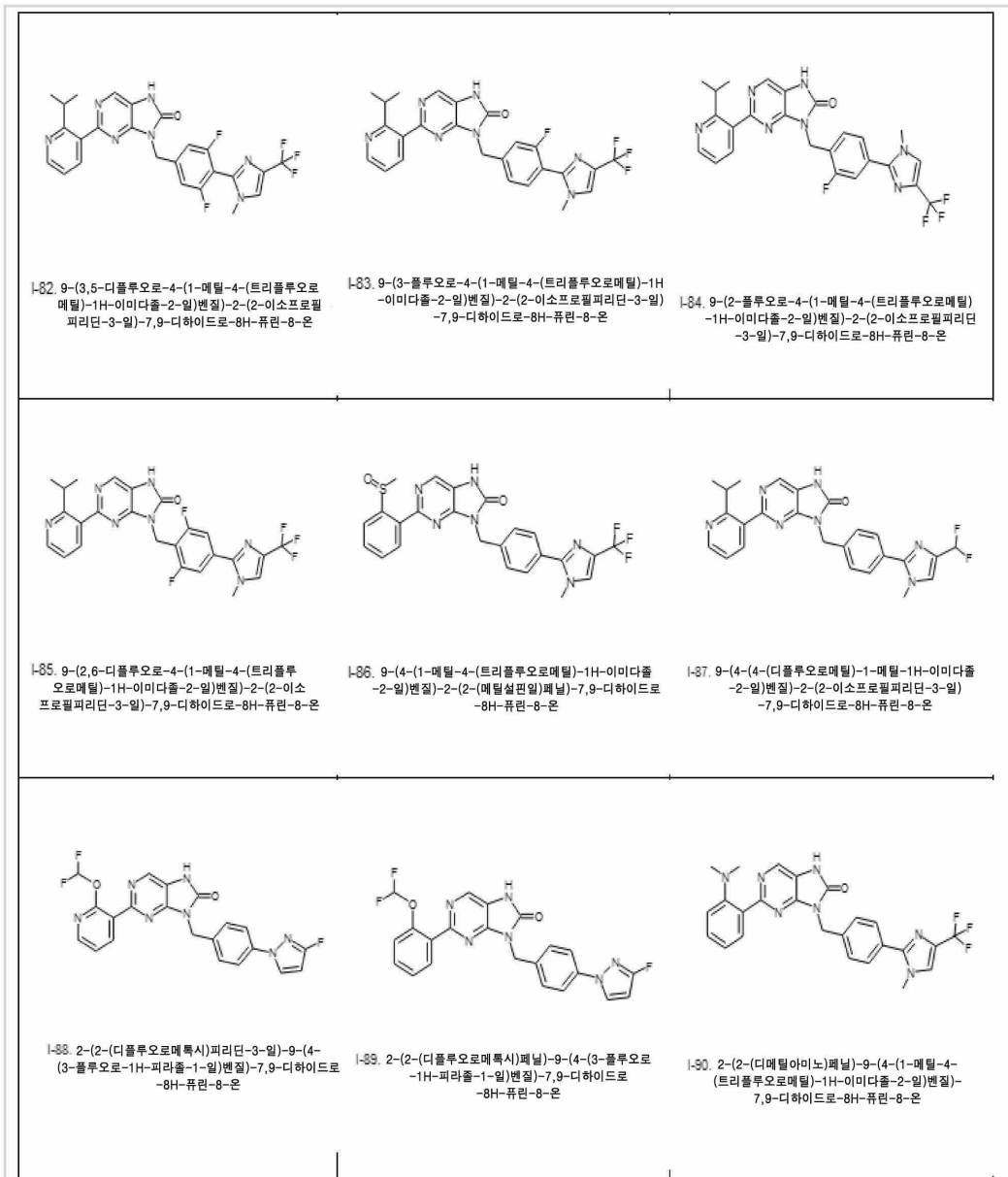
[0340]

 <p>I-64. 2-(2-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-65. 2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다azol-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-66. 2-(6-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다azol-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-67. 2-(5-플루오로-2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다azol-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-68. 9-(4-(3-(아제티딘-1-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-69. 2-(5-플루오로-2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다azol-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-70. 2-(2-사이클로프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다azol-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-71. 2-(2-사이클로프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다azol-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-72. 2-(2-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다azol-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

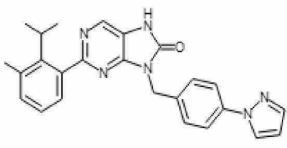
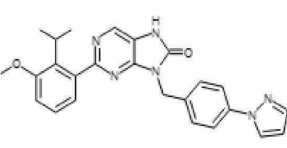
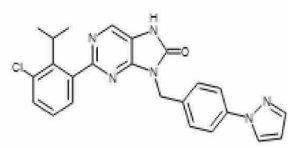
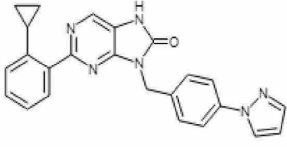
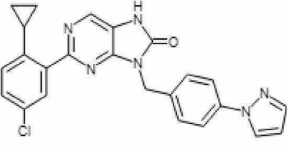
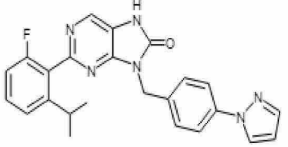
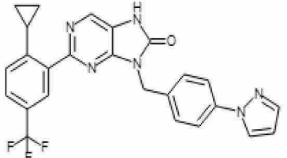
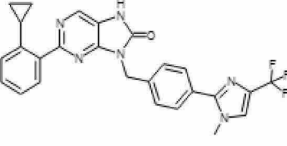
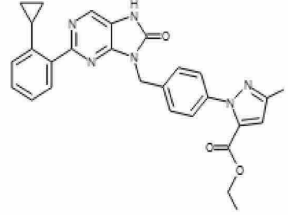
[0341]

 <p>I-73. 2-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-74. 2-(2-플루오로-6-이소프로폭시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-75. 2-(2-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-76. 9-(4-(1-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-77. 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(5-모폴리노-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-78. 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(3-메톡시-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-79. (R)-2-(2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-80. (S)-2-(2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-81. 2-(2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

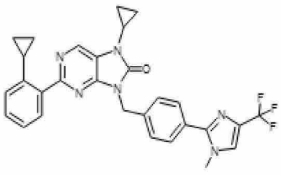
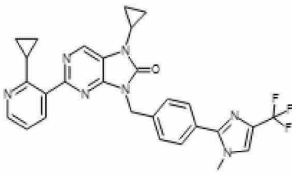
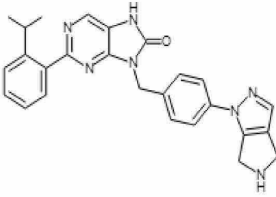
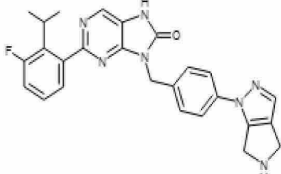
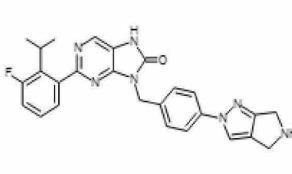
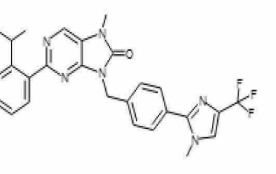
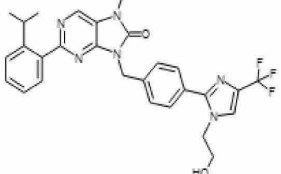
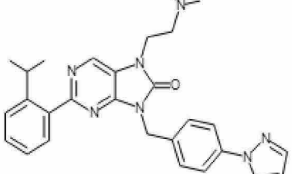
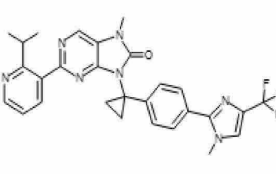
[0342]



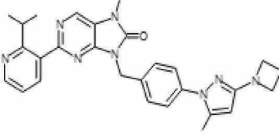
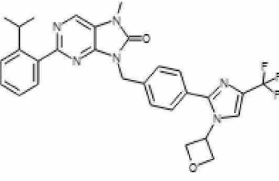
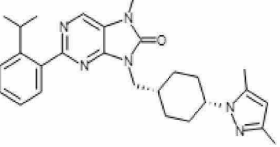
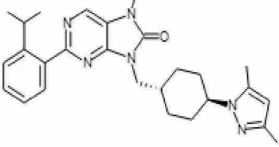
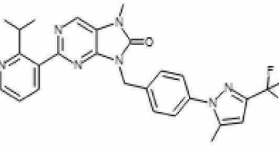
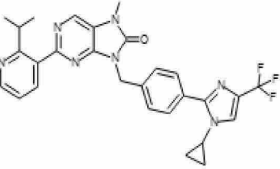
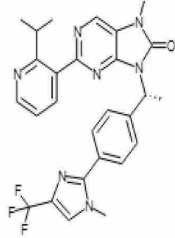
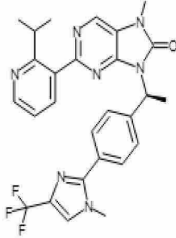
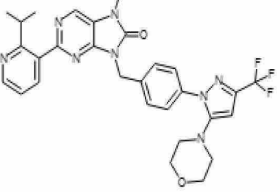
[0343]

 <p>1-91. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필-3-메틸페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-92. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필-3-메톡시페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-93. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(3-클로로-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>1-94. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-사이클로프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-95. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(5-클로로-2-사이클로프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-96. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-플루오로-6-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>1-97. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-98. 2-(2-사이클로프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-99. 메틸 1-(4-((2-(2-사이클로프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트</p>

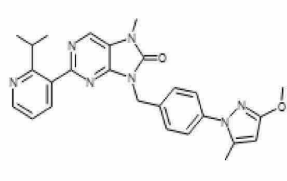
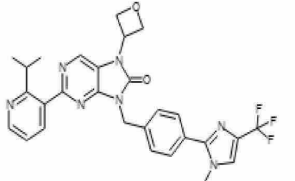
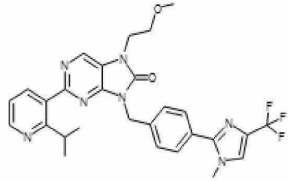
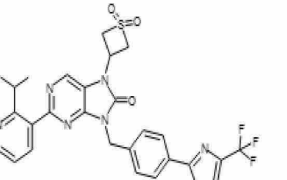
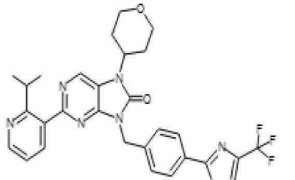
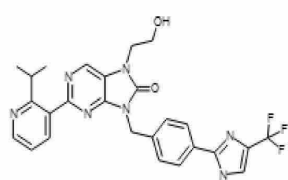
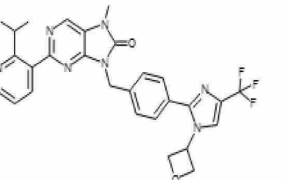
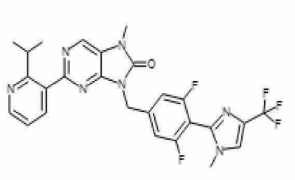
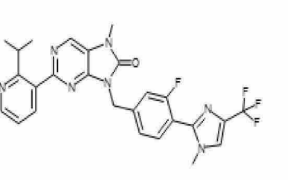
[0344]

 <p>I-100. 7-(4-(1-사이클로프로필-2-(2-사이클로프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-101. 7-사이클로프로필-2-(2-사이클로프로필페리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-102. 9-(4-(5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-103. 9-(4-(5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)벤질)-2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-104. 9-(4-(5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)벤질)-2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-105. 2-(2-이소프로필페리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-106. 9-(4-(1-(2-하이드록시에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-107. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-7-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-108. 2-(2-이소프로필페리딘-3-일)-7-메틸-9-(1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)사이클로프로필)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

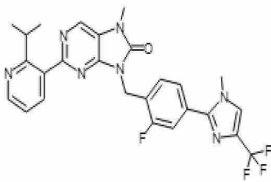
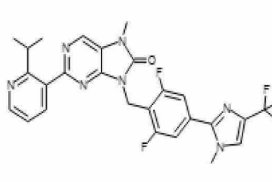
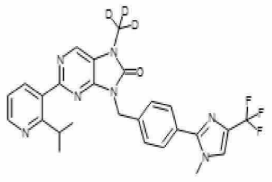
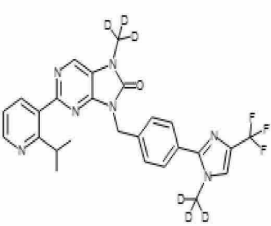
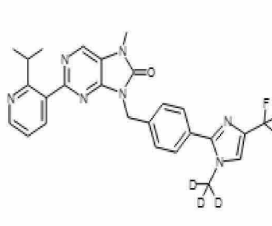
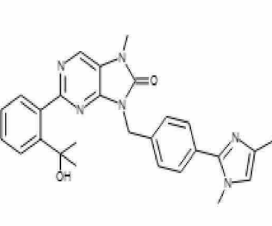
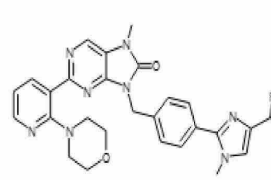
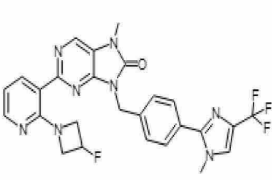
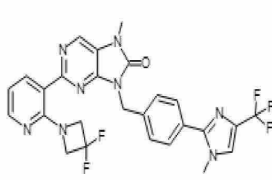
[0345]

 <p>I-109. 9-(4-(3-(아제티딘-1-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-110. 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-(옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-111. 9-(((1s,4s)-4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥실)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-112. 9-(((1r,4r)-4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥실)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-113. 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-114. 9-(4-(1-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-115. (R)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-116. (S)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-117. 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(5-모를리노-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

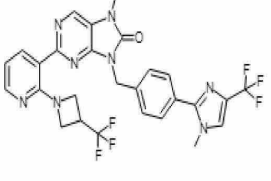
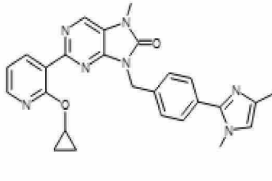
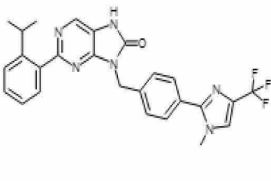
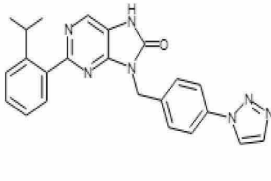
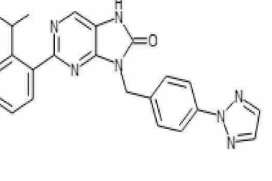
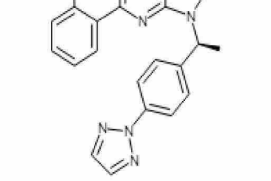
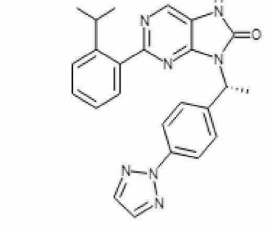
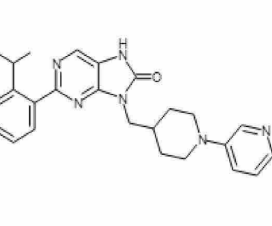
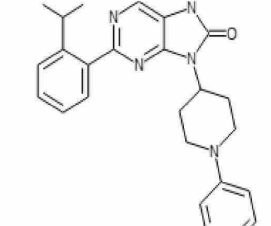
[0346]

 <p>I-118. 2-(2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(3-메톡시-5-메틸-1H-피리딘-1-일)벤질)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-119. 2-(2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7-(옥세탄-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-120. 2-(2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-(2-메톡시에틸)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-121. 7-(1,1,1-다옥시도티에탄-3-일)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-122. 2-(2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-123. 7-(2-하이드록시에틸)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-124. 2-(2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-(옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-125. 9-(3,5-디플루오로-4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-126. 9-(3-플루오로-4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

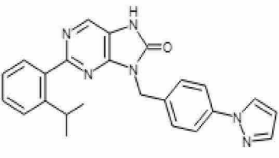
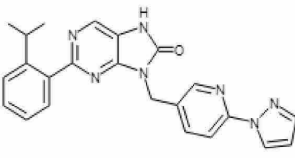
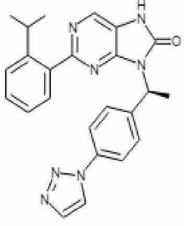
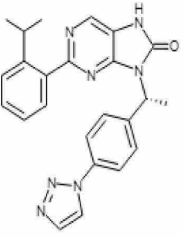
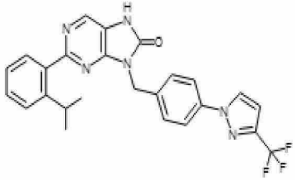
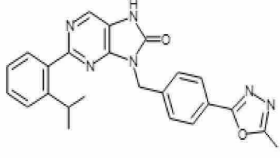
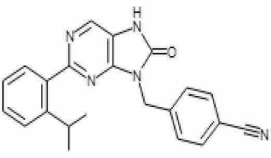
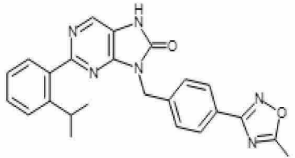
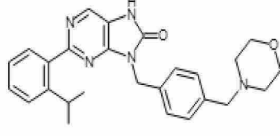
[0347]

 <p>I-127. 9-(2-플루오로-4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-128. 9-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-129. 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-(메틸-d3)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-130. 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-(메틸-d3)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-131. 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-(메틸-d3)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-132. 2-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-133. 7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-모르폴리노피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-134. 2-(2-(3-플루오로아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-135. 2-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

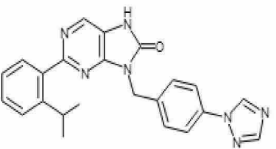
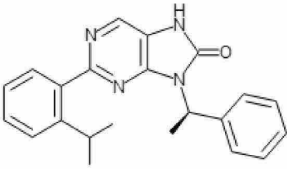
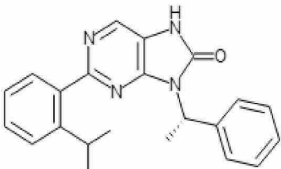
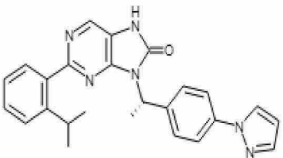
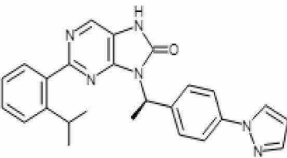
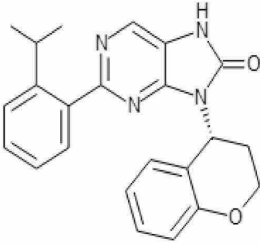
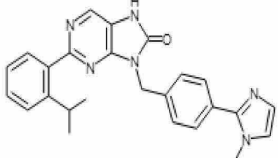
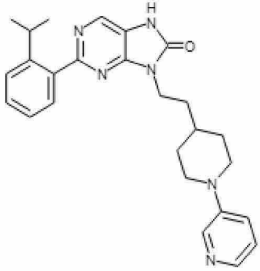
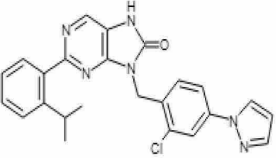
[0348]

 <p>I-136. 7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-137. 2-(2-사이클로프로폭시피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-138. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-139. 9-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-140. 9-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-141. (S)-9-(1-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-142. (R)-9-(1-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-143. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-144. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

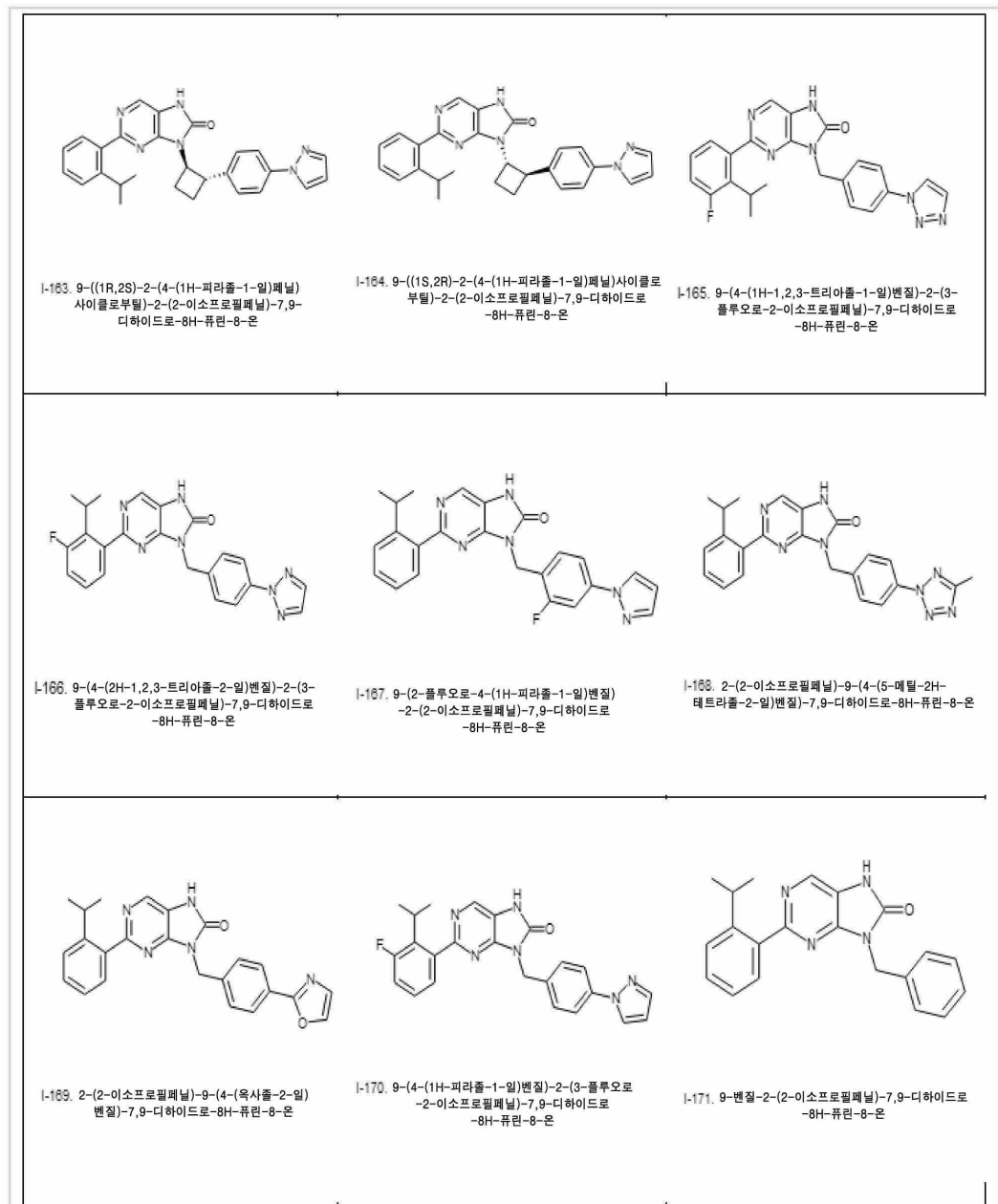
[0349]

 <p>I-145. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-146. 9-((6-(1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-147. (S)-9-(1-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-148. (R)-9-(1-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-149. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-150. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-151. 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)벤조니트릴</p>	 <p>I-152. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-153. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(모르폴리노메틸)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

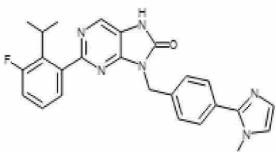
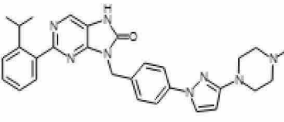
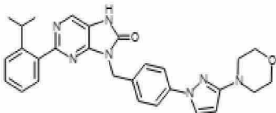
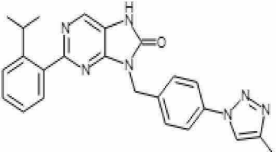
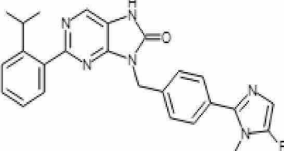
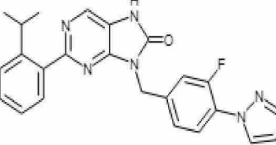
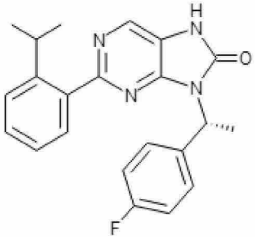
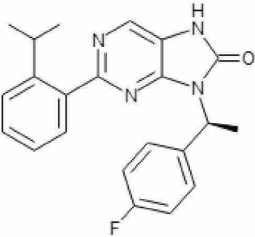
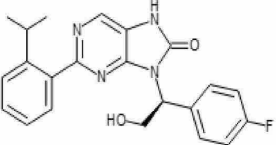
[0350]

 <p>I-154. 9-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-155. (R)-2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(1-페닐에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-156. (S)-2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(1-페닐에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-157. (S)-9-(1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-158. (R)-9-(1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-159. (R)-9-(크로만-4-일)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-160. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-161. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-162. 9-(2-(2-클로로-4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

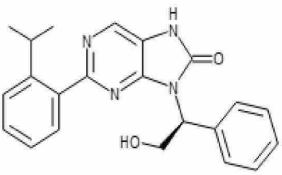
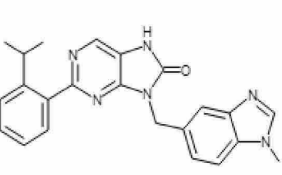
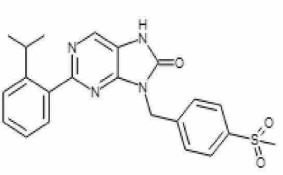
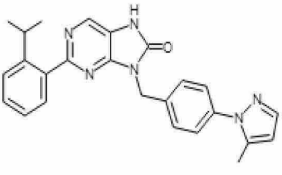
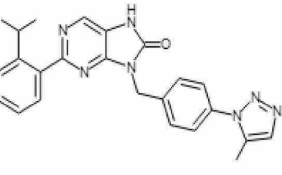
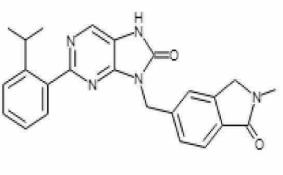
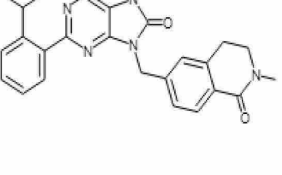
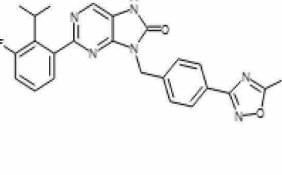
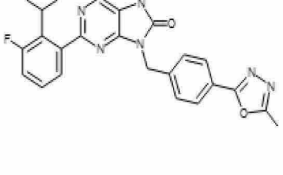
[0351]



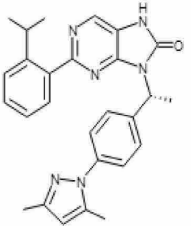
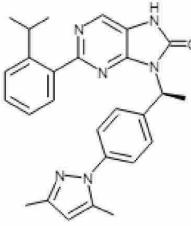
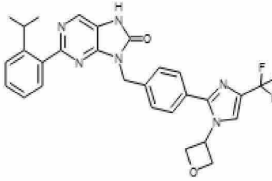
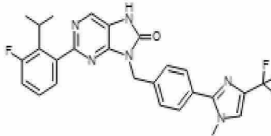
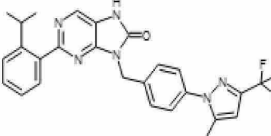
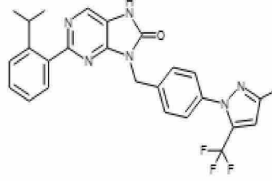
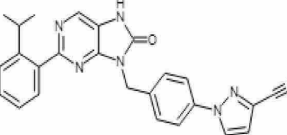
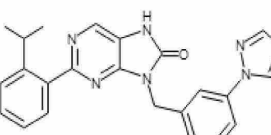
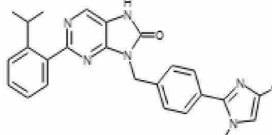
[0352]

 <p>I-172. 2-(3-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-173. 2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(4-메틸피페리딘-1-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-174. 2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-모폴리노-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-175. 2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-176. 9-(4-(5-(3-플루오로-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-177. 9-(3-(3-플루오로-4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-178. (R)-9-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-179. (S)-9-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-180. (S)-9-(1-(4-플루오로페닐)-2-하이드록시 에틸)-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

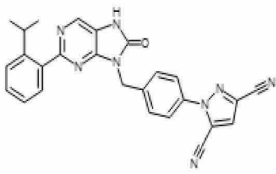
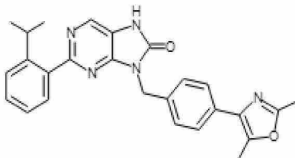
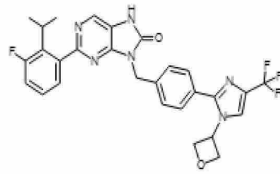
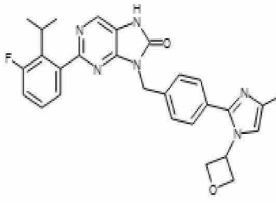
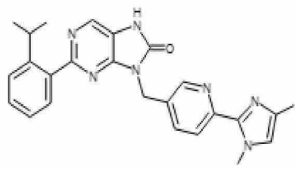
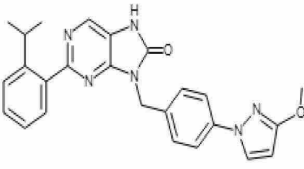
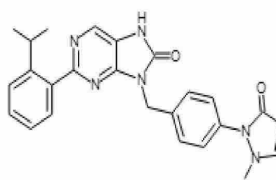
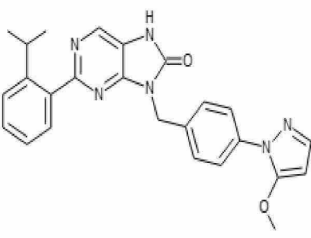
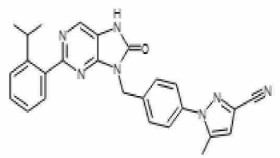
[0353]

 <p>1-181. (S)-9-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-182. 2-(2-이소프로필페닐)-9-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-183. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(메틸설포닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>1-184. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-185. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-186. 2-(2-이소프로필페닐)-9-((2-메틸-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>1-187. 6-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-2-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온</p>	 <p>1-188. 2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-189. 2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

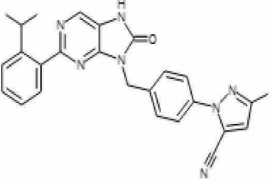
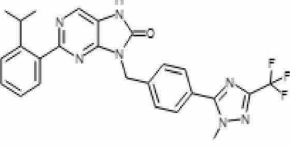
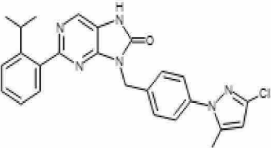
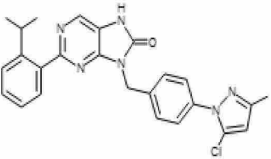
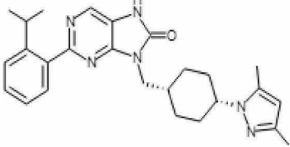
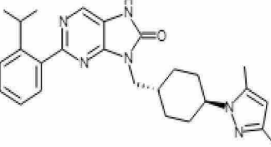
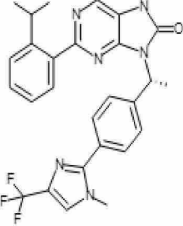
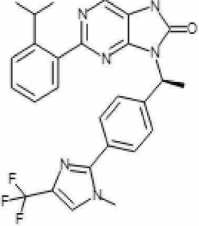
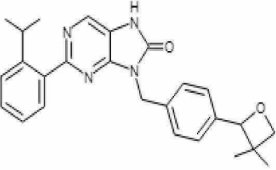
[0354]

 <p>I-190. (R)-9-(1-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-191. (S)-9-(1-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-192. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-193. 2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-194. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-195. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-196. 1-(4-(2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-3-카보르닐</p>	 <p>I-197. 9-(3-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-198. 9-(4-(4-클로로-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

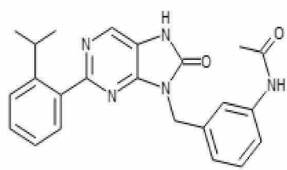
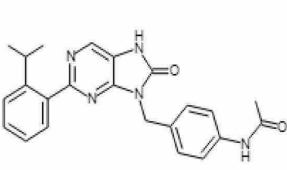
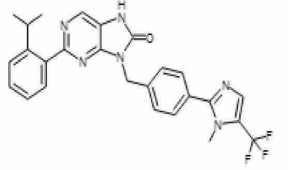
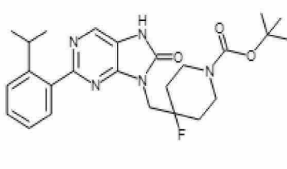
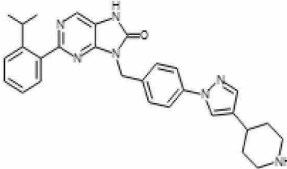
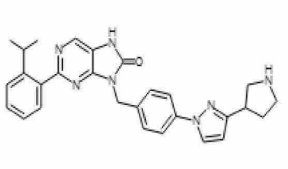
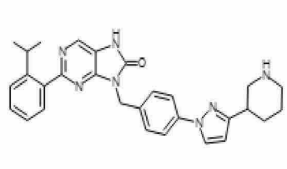
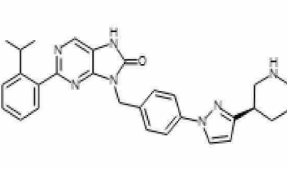
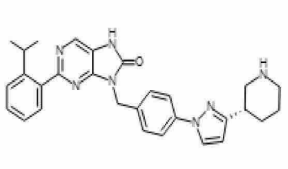
[0355]

 <p>I-199. 1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1H-피라졸-3,5-디카르보니트릴</p>	 <p>I-200. 9-(4-(2,5-디메틸옥사졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-201. 2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-(옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-202. 2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(4-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-203. 9-((6-(1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)피리딘-3-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-204. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-메톡시-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-205. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-206. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메톡시-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-207. 1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴</p>

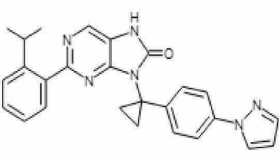
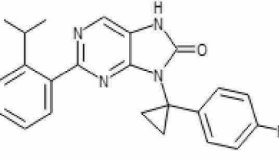
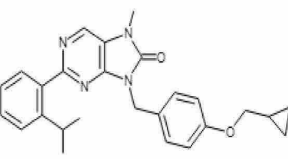
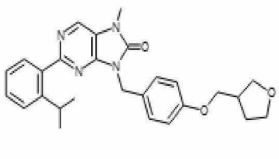
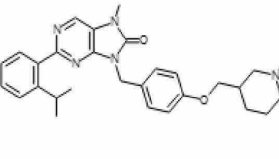
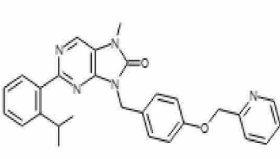
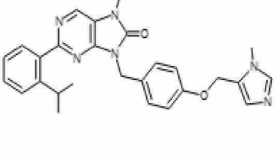
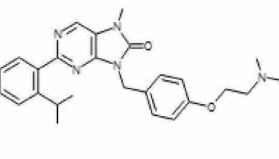
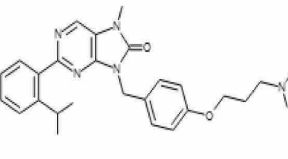
[0356]

 <p>I-208. 1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보니트릴</p>	 <p>I-209. 2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-210. 9-(4-(3-클로로-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-211. 9-(4-(5-클로로-3-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-212. 9-(((1s,4s)-4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥실)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-213. 9-(((1r,4r)-4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥실)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-214. (R)-2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-215. (S)-2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-216. 9-(4-(3,3-디메틸옥세탄-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

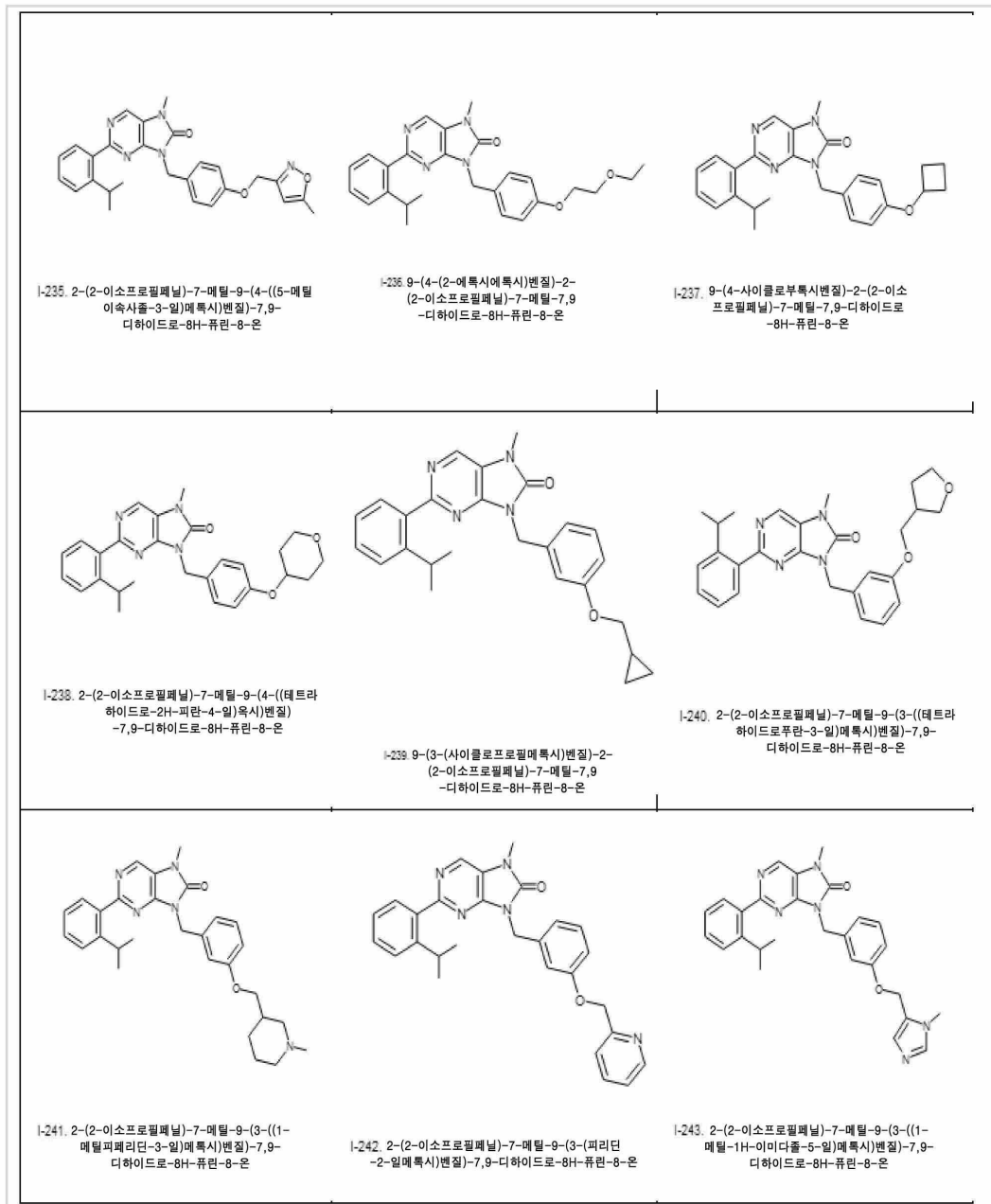
[0357]

 <p>I-217. N-(3-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8- 디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)아세트아미드</p>	 <p>I-218. N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8- 디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)아세트아미드</p>	 <p>I-219. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-5- (트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-220. tert-부틸 4-플루오로-4-((2-(2-이소 프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린 -9-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트</p>	 <p>I-221. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(4-(피페리딘 -4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로 -8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-222. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(피롤리딘 -3-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로 -8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-223. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(피페리딘 -3-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로 -8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-224. (R)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3- (피페리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)벤질) -7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-225. (S)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3- (피페리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)벤질) -7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

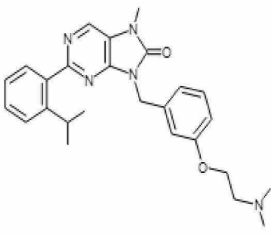
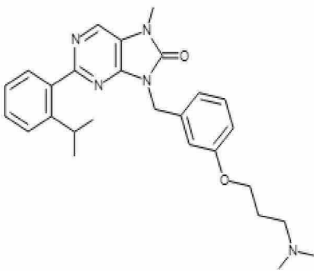
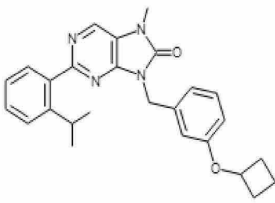
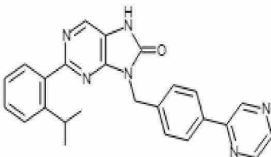
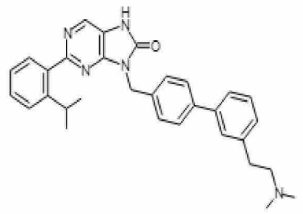
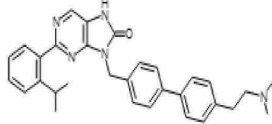
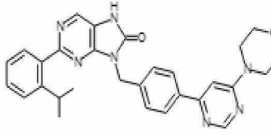
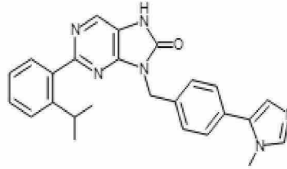
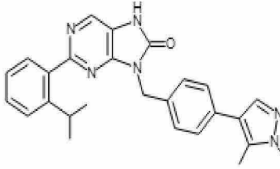
[0358]

 <p>I-226 9-(1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)사이클로프로필)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-227 9-(1-(4-(플루오로페닐)사이클로프로필)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-228 9-(4-(사이클로프로필메톡시)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-229 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-((테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-230 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-((1-메틸피페리딘-3-일)메톡시)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-231 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(피리딘-2-일메톡시)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-232 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메톡시)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-233 9-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-234 9-(4-(3-(디메틸아미노)프로톡시)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

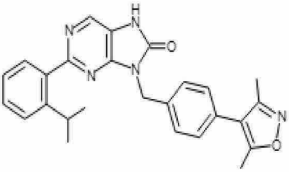
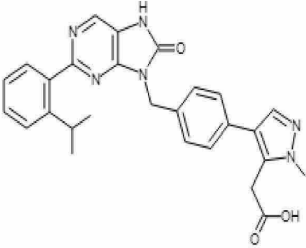
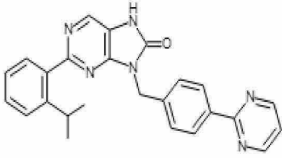
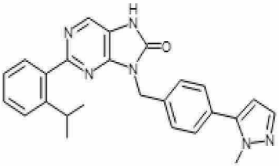
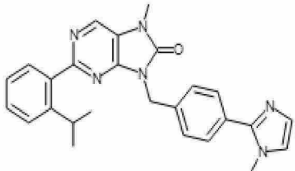
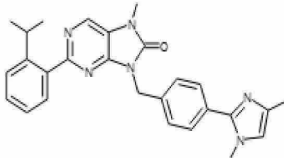
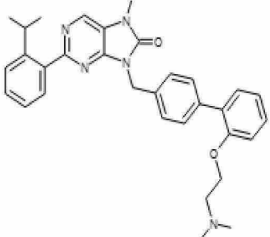
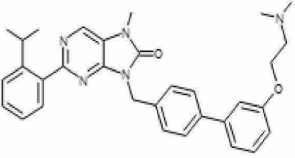
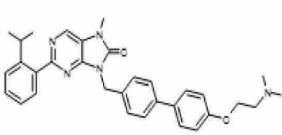
[0359]



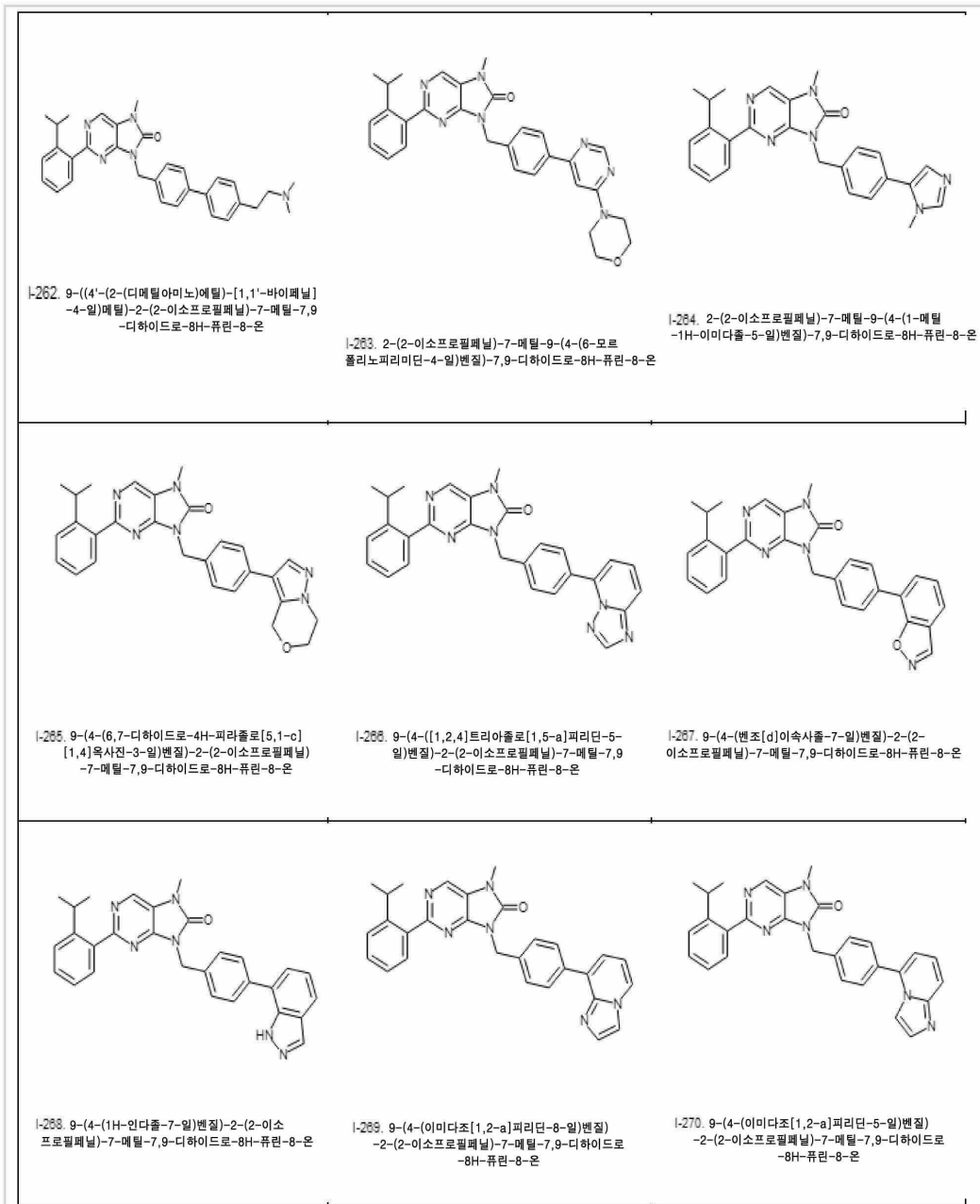
[0360]

 <p>I-244. 9-(3-(2-(3-(디메틸아미노)에톡시)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-245. 9-(3-(3-(3-(디메틸아미노)프로폭시)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-246. 9-(3-(3-(사이클로부톡시)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-247. 2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(피라진-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-248. 9-(3-(3'-(2-(디메틸아미노)에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-249. 9-(4'-(2-(디메틸아미노)에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-250. 2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(6-모르폴리노피리미딘-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-251. 2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-252. 9-(4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

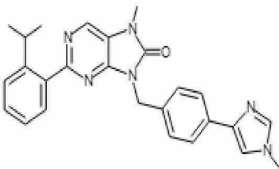
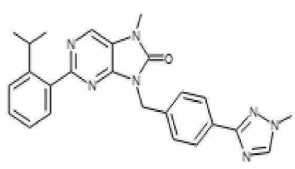
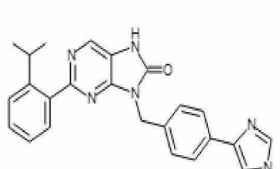
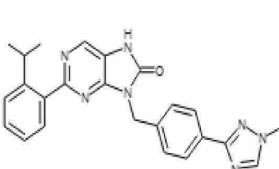
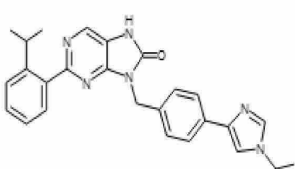
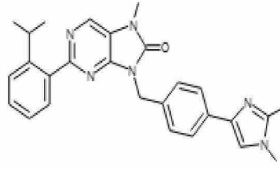
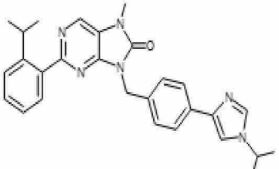
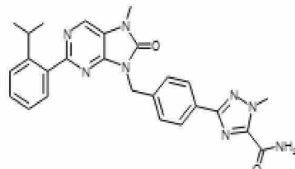
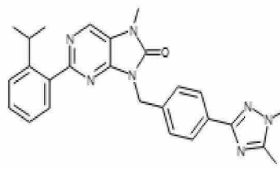
[0361]

 <p>I-253. 9-(4-(3,5-디메틸아속사졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-254. 2-(4-(4-((2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)아세트산</p>	 <p>I-255. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(피리미딘-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-256. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-257. 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-258. 9-(4-(1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-259. 9-((2'-(2-(디메틸아미노)에톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-260. 9-((3'-(2-(디메틸아미노)에톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-261. 9-((4'-(2-(디메틸아미노)에톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

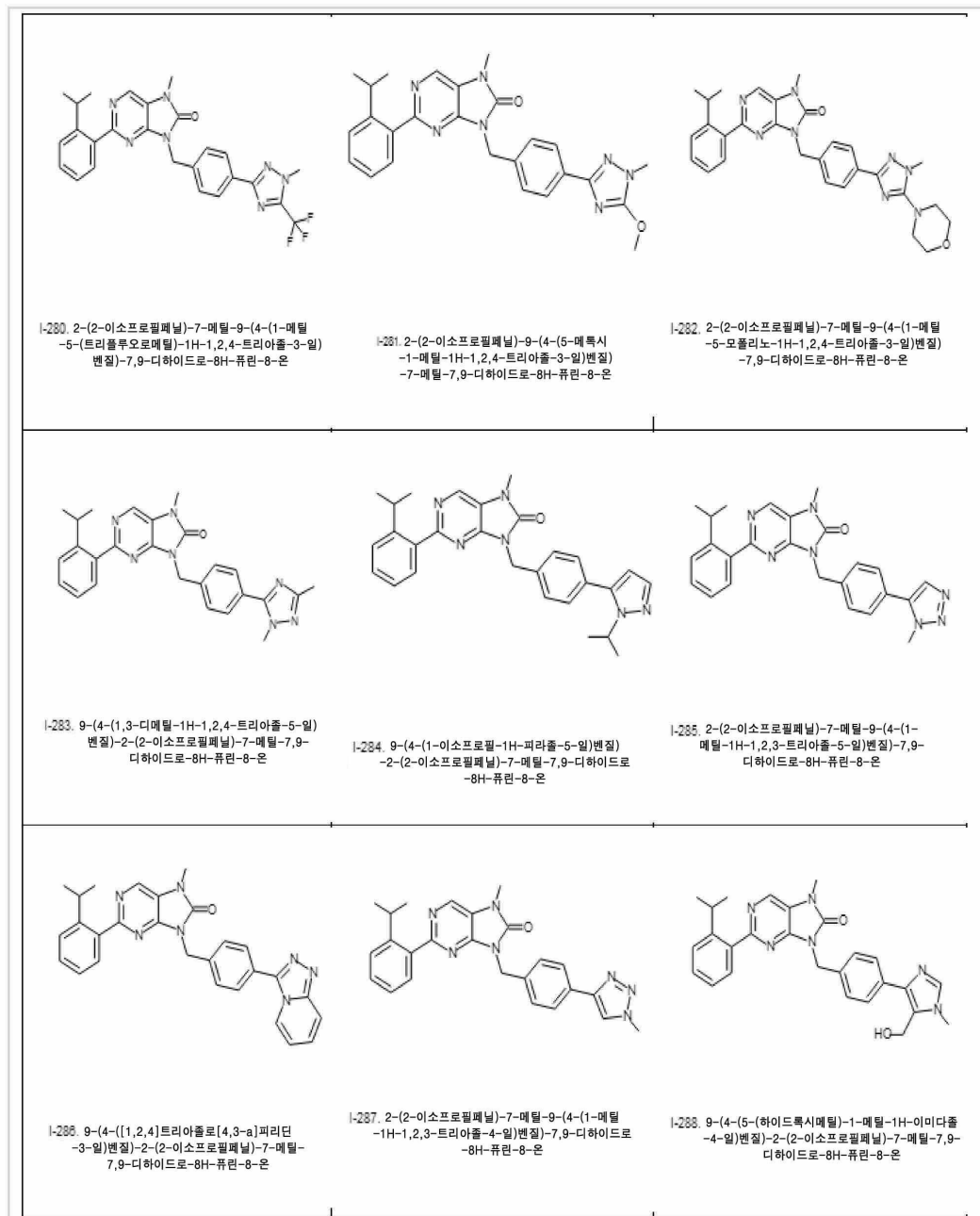
[0362]



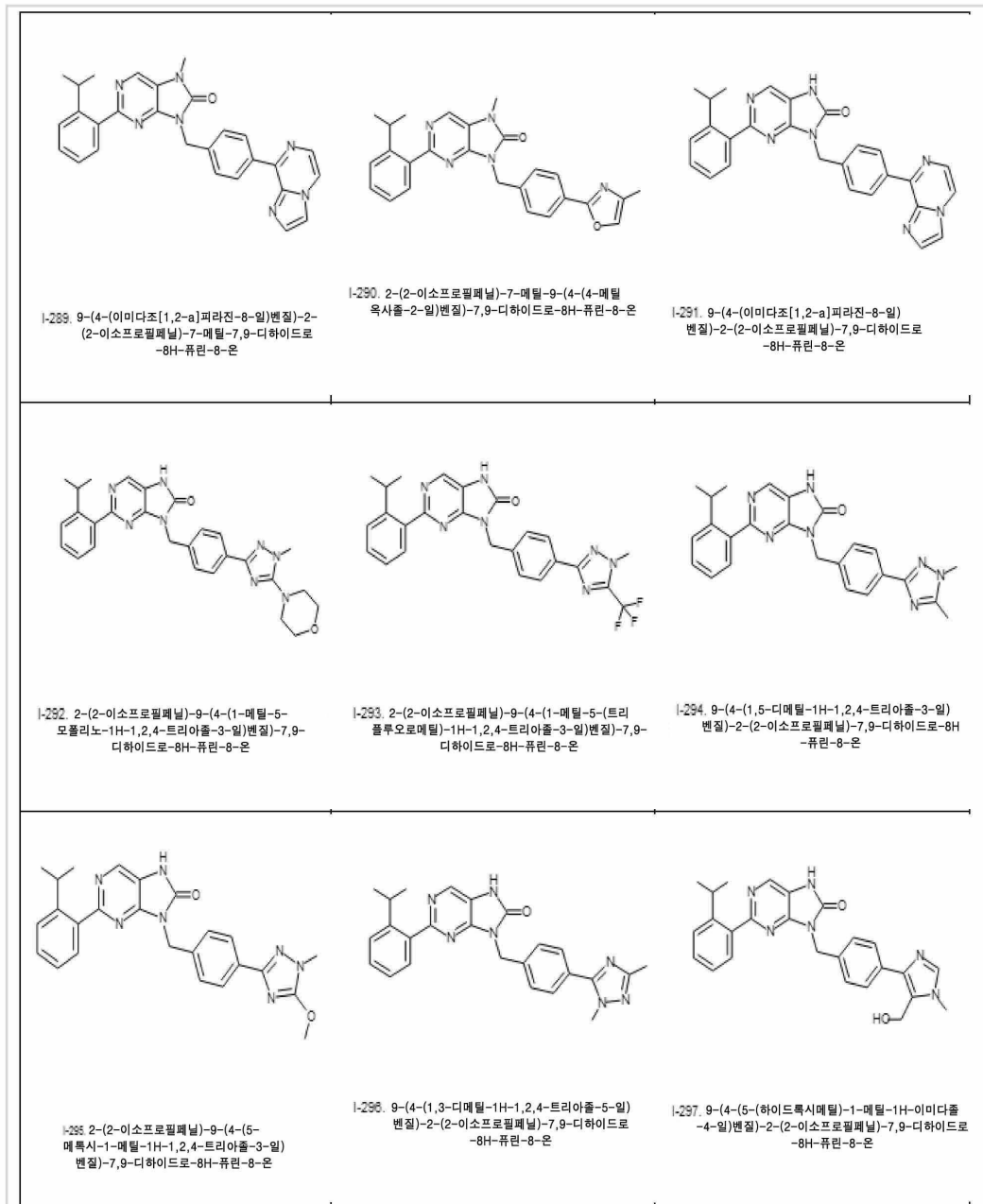
[0363]

 <p>I-271. 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-272. 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-273. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-274. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-275. 9-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-276. 9-(4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-277. 9-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-278. 3-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-카복사미드</p>	 <p>I-279. 9-(4-(1,5-디메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

[0364]



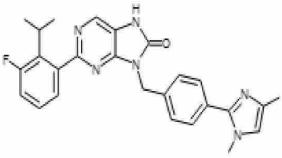
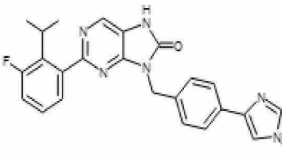
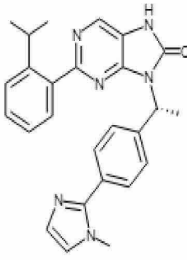
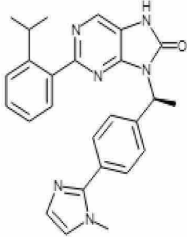
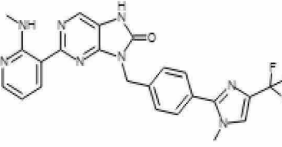
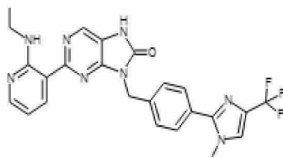
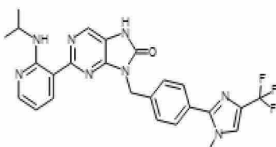
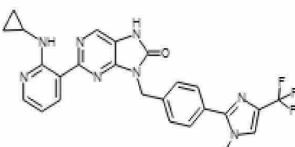
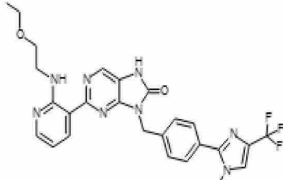
[0365]



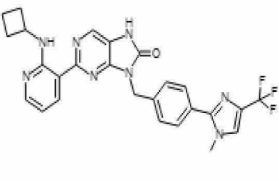
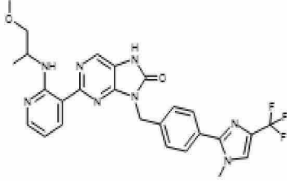
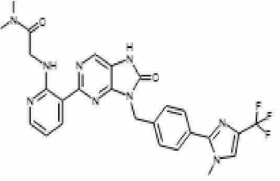
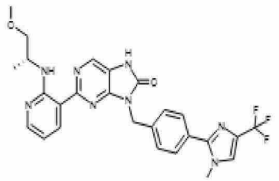
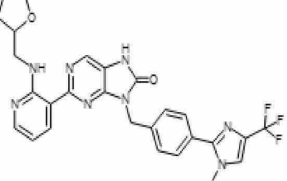
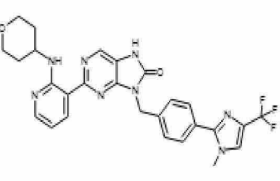
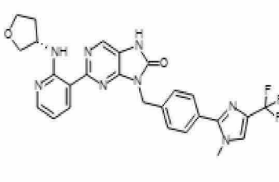
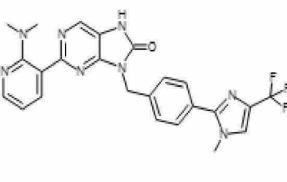
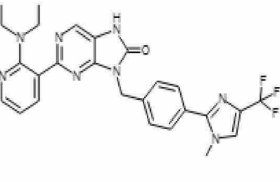
[0366]

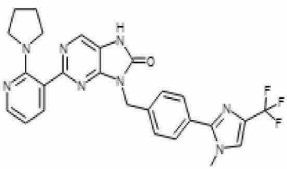
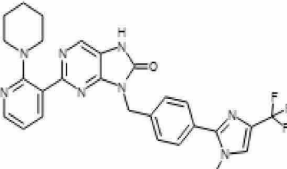
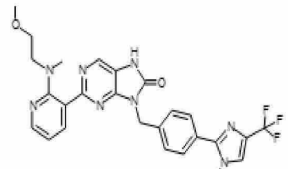
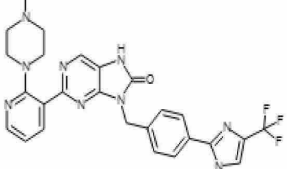
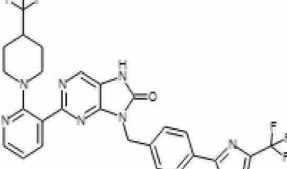
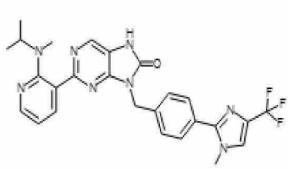
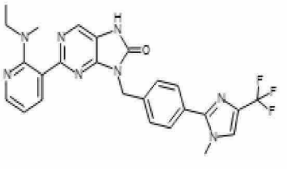
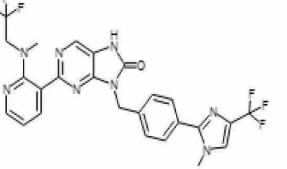
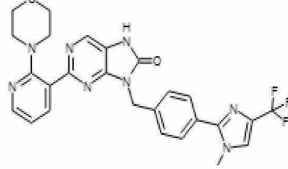
<p>I-298. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	<p>I-299. 9-(4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	<p>I-300. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸티아졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
<p>I-301. 9-(4-(2,5-디메틸티아졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	<p>I-302. 9-(4-(5-(하이드록시메틸)티아졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	<p>I-303. 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(5-메틸티아졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
<p>I-304. 9-(4-(2,5-디메틸티아졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	<p>I-305. 9-(4-(5-(하이드록시메틸)티아졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	<p>I-306. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(6-메틸이미다조[1,2-a]피라진-8-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

[0367]

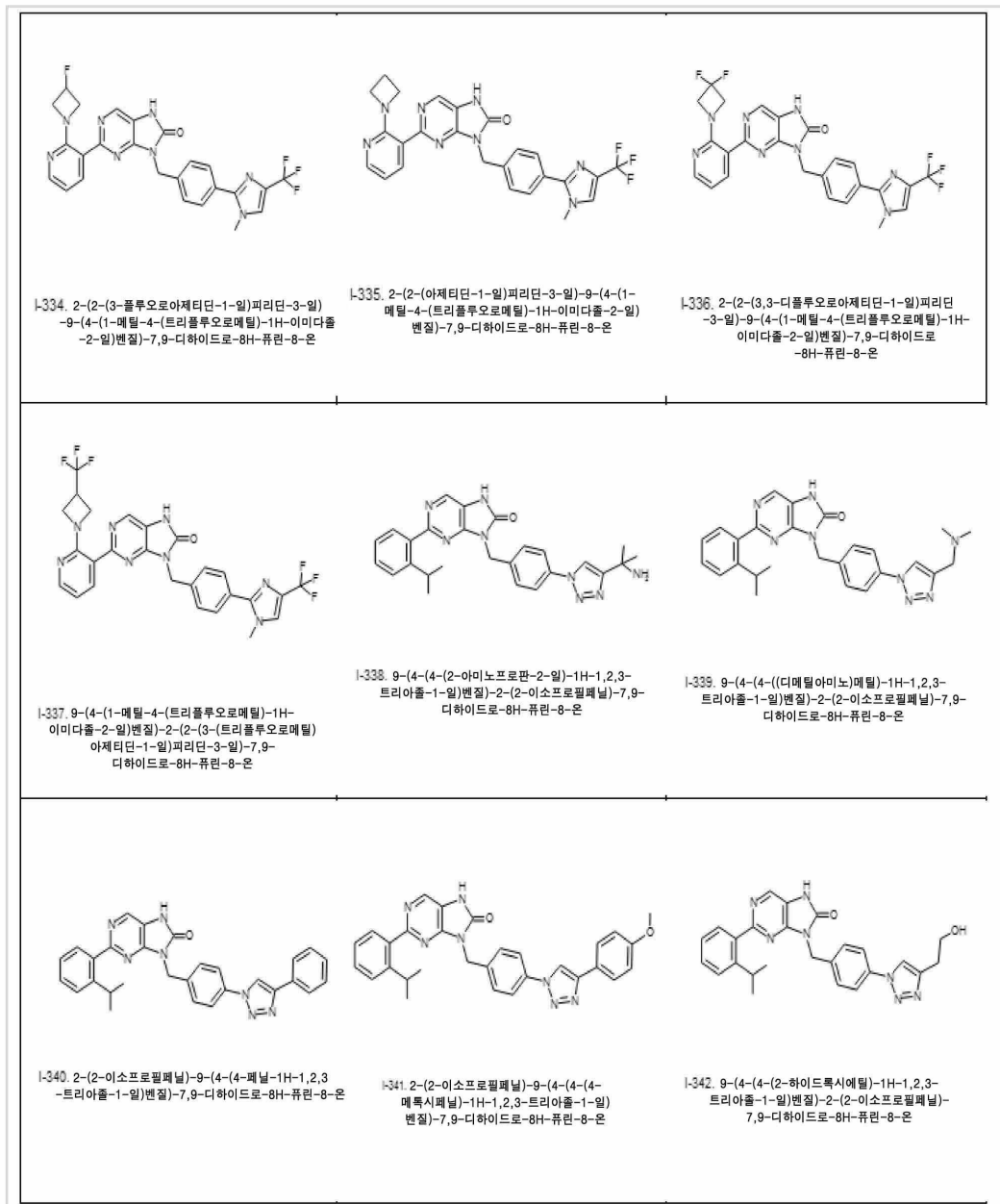
 <p>I-307. 9-(4-(1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(3-플루오로-2-이소자올로피리딘)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-308. 2-(3-플루오로-2-이소자올로피리딘)-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-309. (R)-2-(2-이소자올로피리딘)-9-(1-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-310. (S)-2-(2-이소자올로피리딘)-9-(1-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-311. 9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(메틸아미노)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-312. 2-(2-(에틸아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-313. 2-(2-(이소자올로피리딘-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-314. 2-(2-(사이클로프로필아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-315. 2-(2-(2-에톡시에틸)아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

[0368]

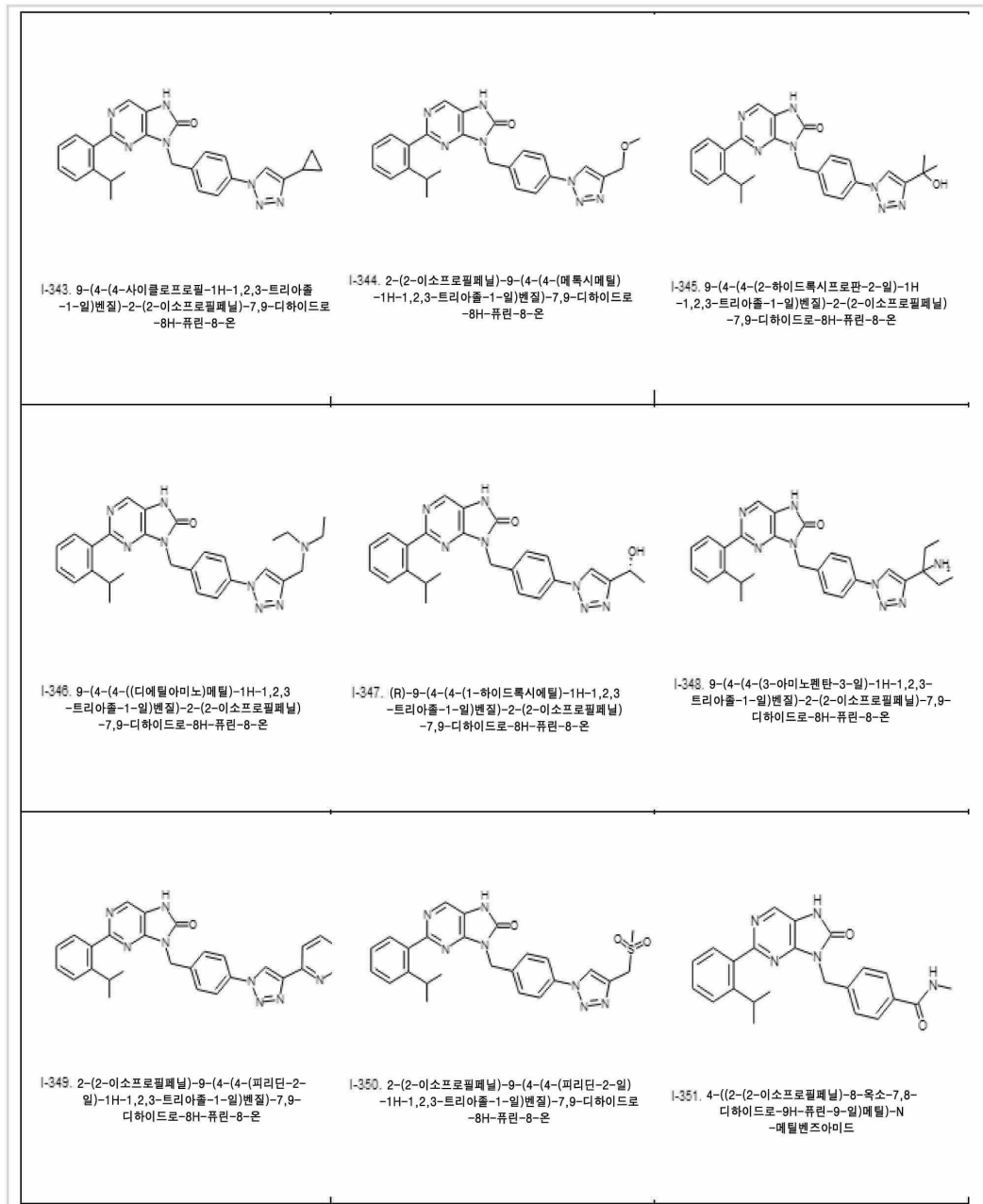
 <p>I-316. 2-(2-(사이클로부틸아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-317. 2-(2-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-318. N,N-디메틸-2-((3-(9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-8-옥소-8,9-디하이드로-7H-퓨린-2-일)피리딘-2-일)아미노)아세트아미드</p>
 <p>I-319. (R)-2-(2-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-320. 9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)아미노)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-321. 9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-322. (S)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-323. 2-(2-(디메틸아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-324. 2-(2-(디메틸아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

 <p>I-325. 9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(4-메틸피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-326. 9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(4-메틸피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-327. 2-(2-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-328. 9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(4-메틸피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-329. 9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-330. 2-(2-(이소프로필(메틸)아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-331. 2-(2-(에틸(메틸)아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-332. 2-(2-(메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-333. 9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-모폴리노피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

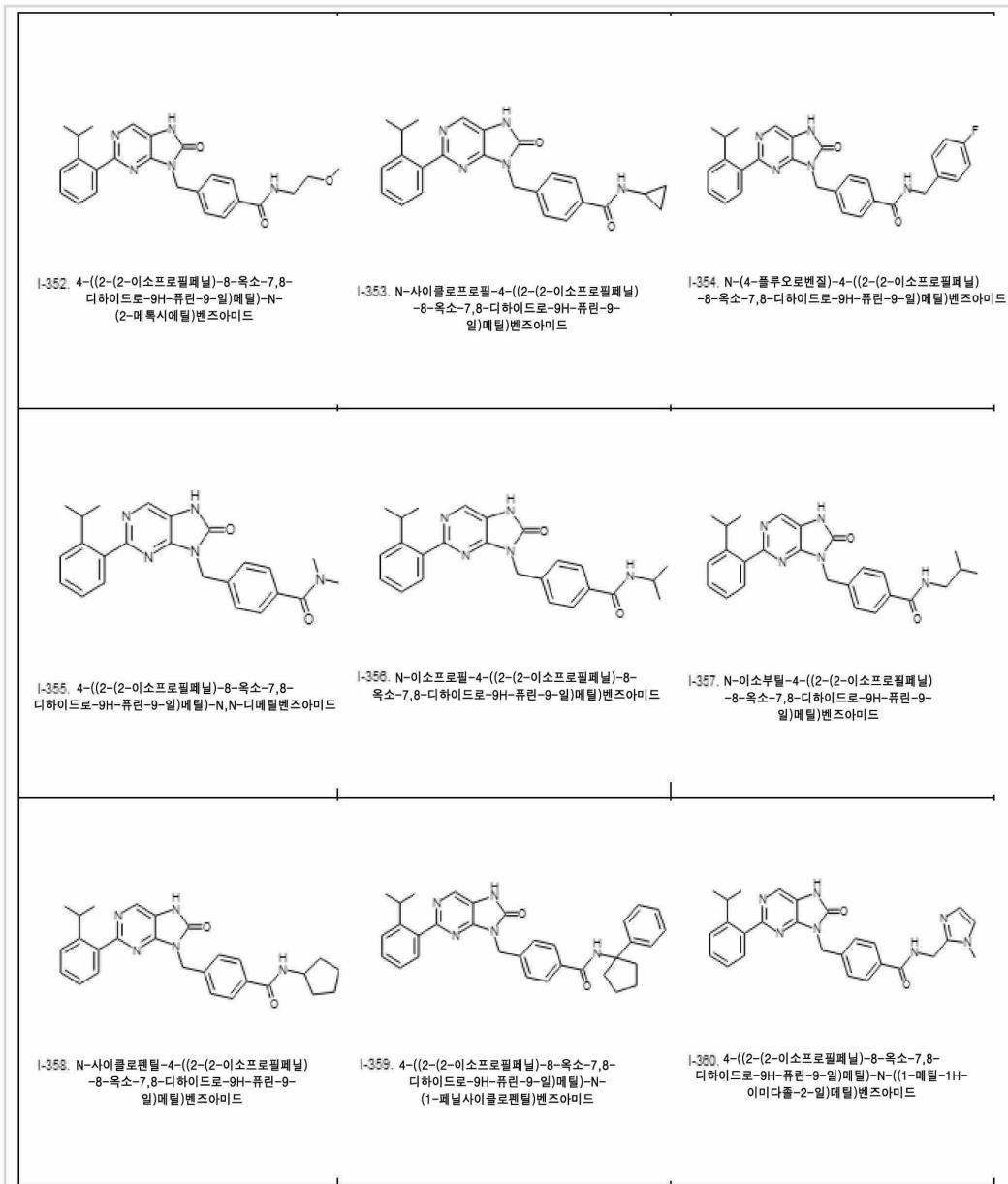
[0370]



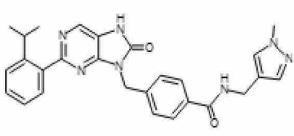
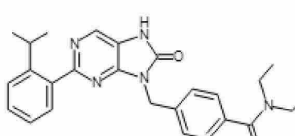
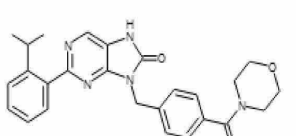
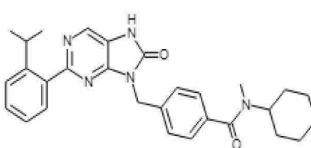
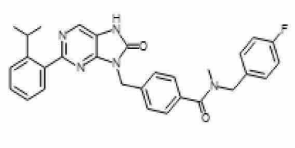
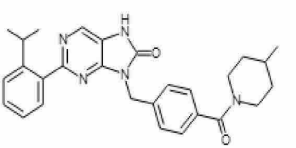
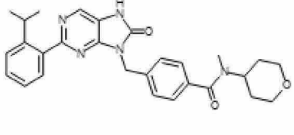
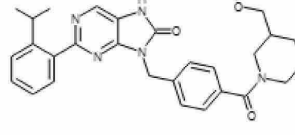
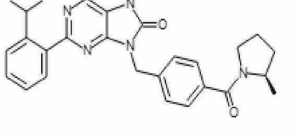
[0371]



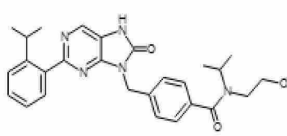
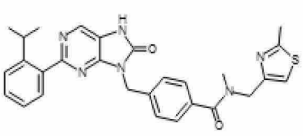
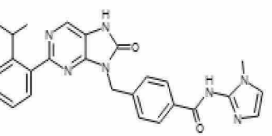
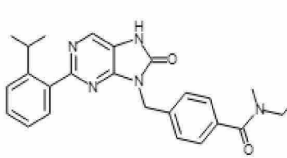
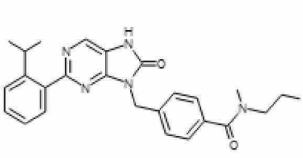
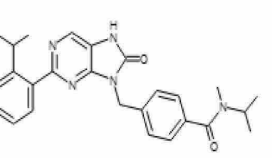
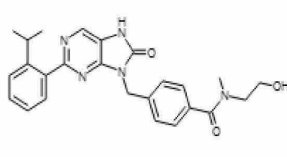
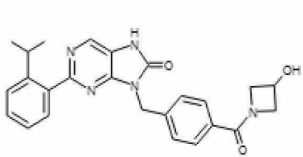
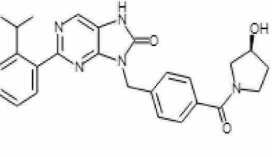
[0372]



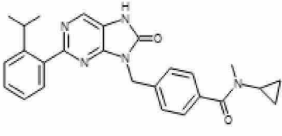
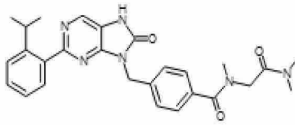
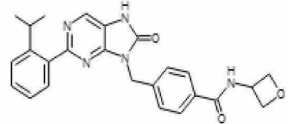
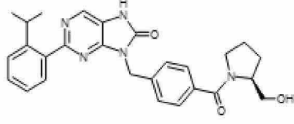
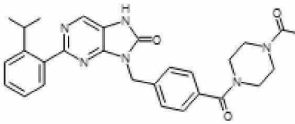
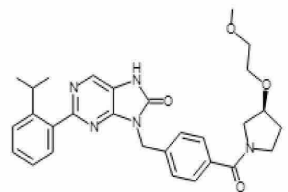
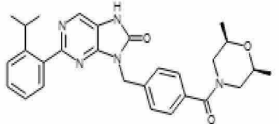
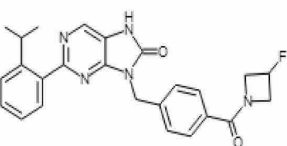
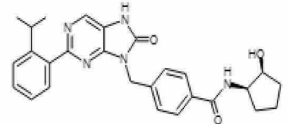
[0373]

 <p>I-361. 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8- 디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-((1-메틸-1H- -피라졸-4-일)메틸)벤즈아미드</p>	 <p>I-362. N,N-디에틸-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소- -7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)벤즈아미드</p>	 <p>I-363. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(모르핀-4- 카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-364. N-사이클로헥실-4-((2-(2-이소 프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H- -퓨린-9-일)메틸)-N-메틸벤즈아미드</p>	 <p>I-365. N-(4-플루오로벤질)-4-((2-(2-이소프로필페닐)- -8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸) -N-메틸벤즈아미드</p>	 <p>I-366. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(4-메틸피페리딘 -1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-367. 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8- 디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸-N- (테트라하이드로-2H-피란-4-일)벤즈아미드</p>	 <p>I-368. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(메톡시메틸) 피페리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로 -8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-369. (R)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-메틸 피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로 -8H-퓨린-8-온</p>

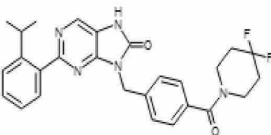
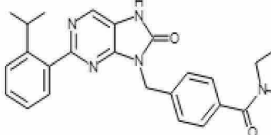
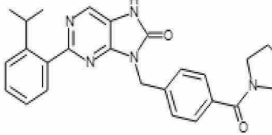
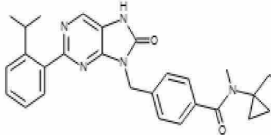
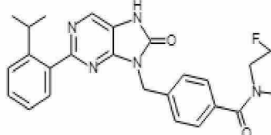
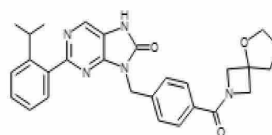
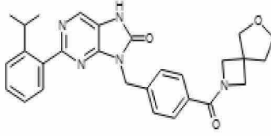
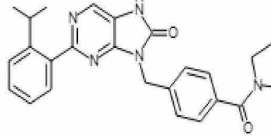
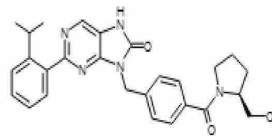
[0374]

 <p>I-370. N-이소프로필-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드</p>	 <p>I-371. 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸-N-((2-메틸티아졸-4-일)메틸)벤즈아미드</p>	 <p>I-372. 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤즈아미드</p>
 <p>I-373. N-에틸-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸벤즈아미드</p>	 <p>I-374. 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸-N-프로필벤즈아미드</p>	 <p>I-375. N-이소프로필-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸벤즈아미드</p>
 <p>I-376. N-(2-하이드록시에틸)-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸벤즈아미드</p>	 <p>I-377. 9-(4-(3-하이드록시아세티딘-1-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-378. (S)-9-(4-(3-하이드록시아세티딘-1-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

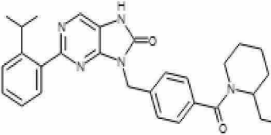
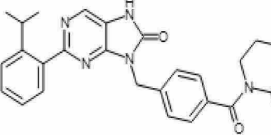
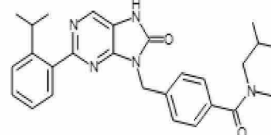
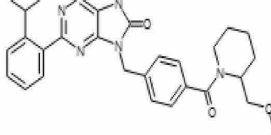
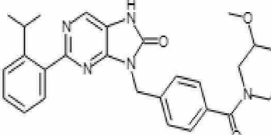
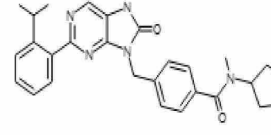
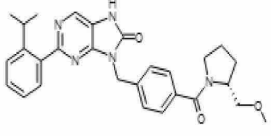
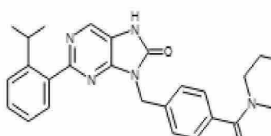
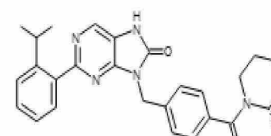
[0375]

 <p>I-379. N-(사이클로프로필-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸벤즈아미드</p>	 <p>I-380. N-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸벤즈아미드</p>	 <p>I-381. 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-(옥세탄-3-일)벤즈아미드</p>
 <p>I-382. (S)-9-(4-(2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-383. 9-(4-(4-아세틸피페라진-1-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-384. (S)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(2-메톡시에톡시)피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-385. 9-(4-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-386. 9-(4-(3-플루오로아제티딘-1-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-387. N-((1R,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)벤즈아미드</p>

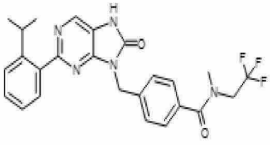
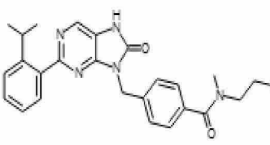
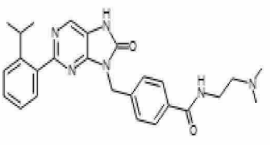
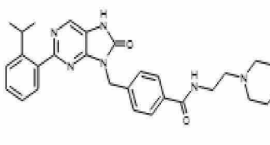
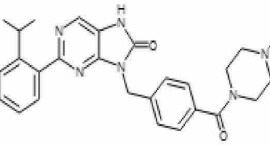
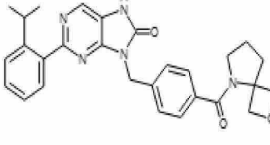
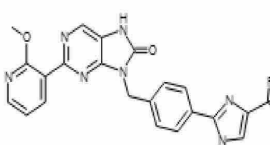
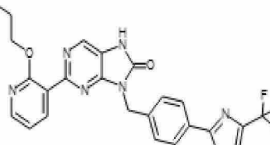
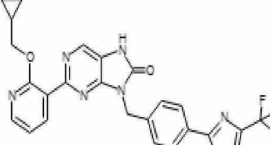
[0376]

 <p>I-388. 9-(4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-389. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-390. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-메틸피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-391. 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-(1-(메톡시메틸)사이클로프로필)-N-메틸벤즈아미드</p>	 <p>I-392. 9-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-393. 9-(4-(5-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-394. 9-(4-(6-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-395. (S)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-메틸피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-396. (S)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

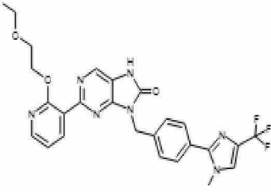
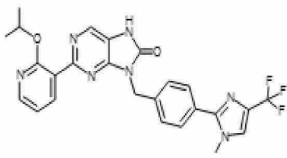
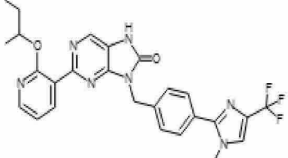
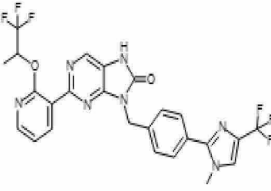
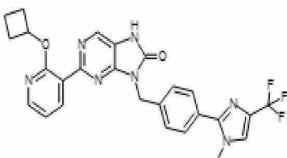
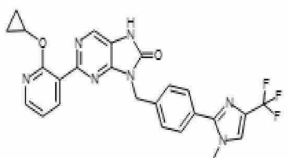
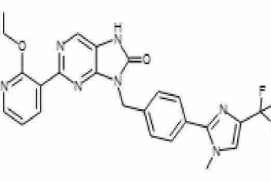
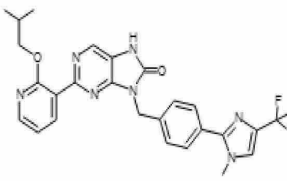
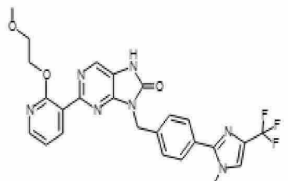
[0377]

 <p>I-397. 9-(4-(2-에틸피페리딘-1-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-다하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-398. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-메틸피페리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-다하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-399. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-메틸피페리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-다하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-400. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-(메톡시메틸)피페리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-다하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-401. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-메톡시피페리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-다하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-402. 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-다하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸-N-(테트라하이드로푸란-3-일)벤즈아미드</p>
 <p>I-403. (R)-2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-다하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-404. (R)-2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-메틸모르폴린-4-카르보닐)벤질)-7,9-다하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-405. (S)-2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-메틸모르폴린-4-카르보닐)벤질)-7,9-다하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

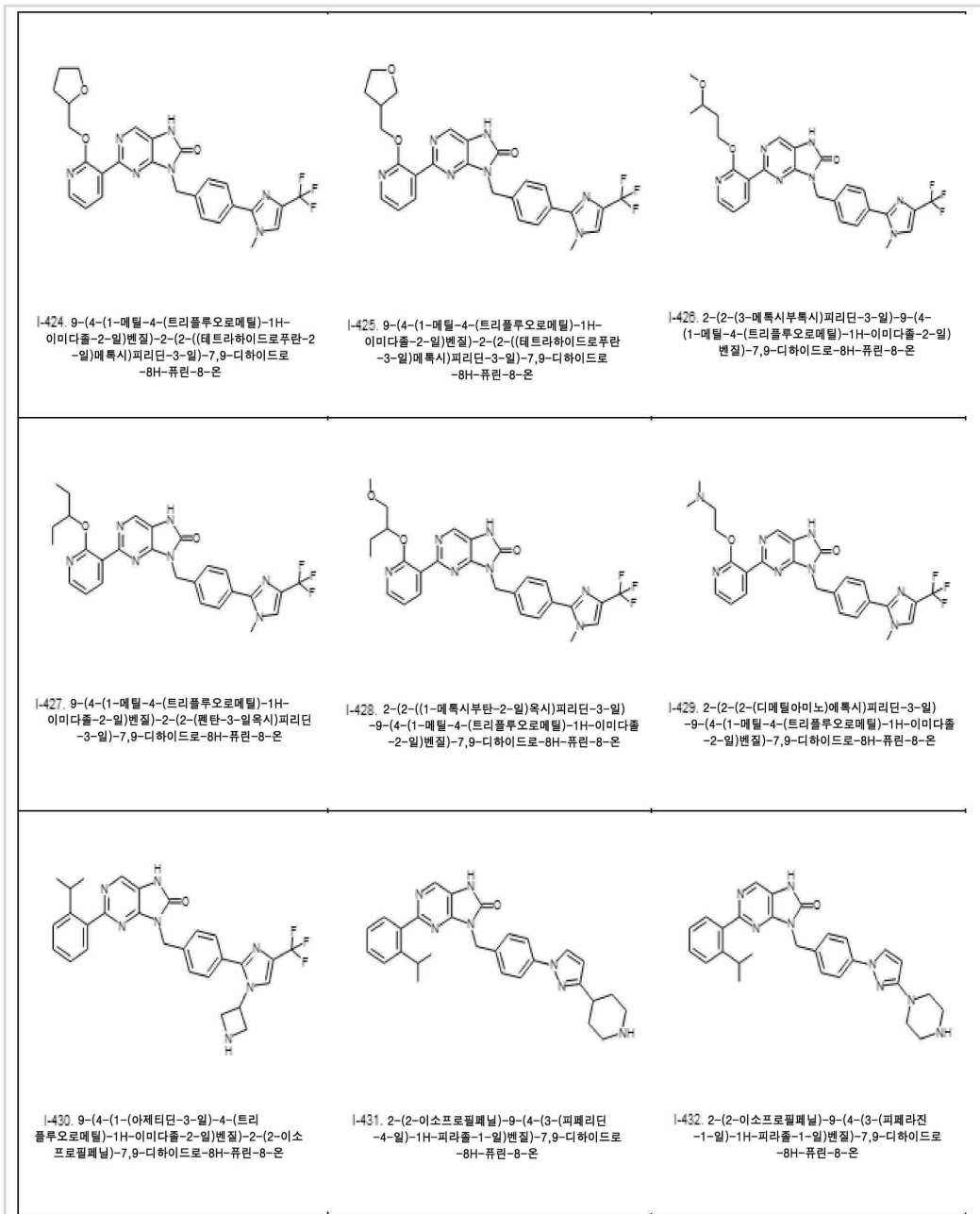
[0378]

 <p>I-406. 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드</p>	 <p>I-407. 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸벤즈아미드</p>	 <p>I-408. N-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)벤즈아미드</p>
 <p>I-409. 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)벤즈아미드</p>	 <p>I-410. 2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-411. 9-(4-(2-옥사-5-아자스피로[3.4]옥탄-5-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-412. 2-(2-(2-메톡시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-413. 9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(프로폭시피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-414. 2-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

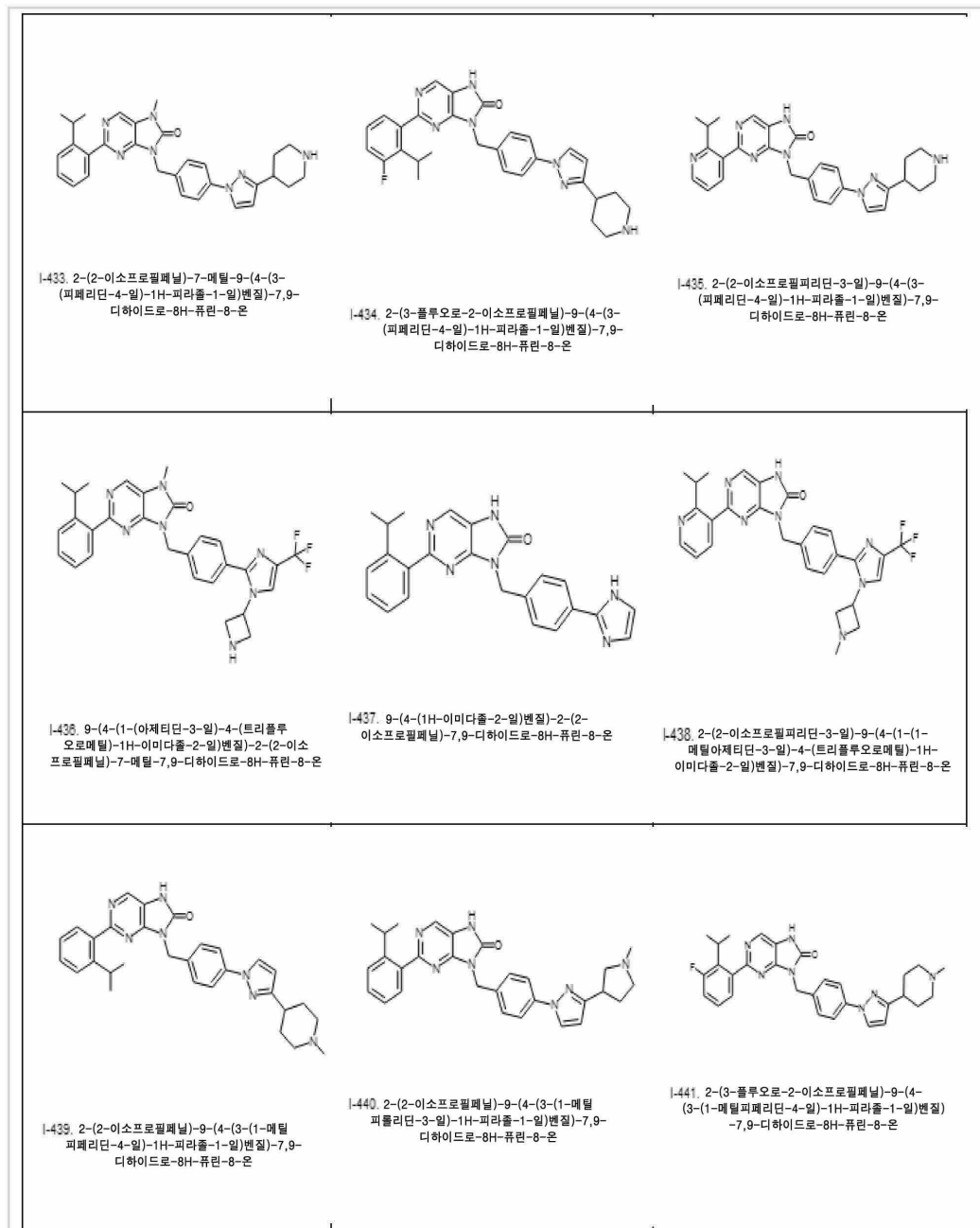
[0379]

 <p>I-415. 2-(2-(2-에톡시에톡시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-416. 2-(2-(2-이소프로폭시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-417. 2-(2-(2-(sec-부톡시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-418. 9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)옥시)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-419. 2-(2-(2-사이클로부톡시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-420. 2-(2-(2-사이클로프로폭시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-421. 2-(2-(2-에톡시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-422. 2-(2-(2-이소부톡시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-423. 2-(2-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

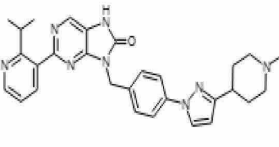
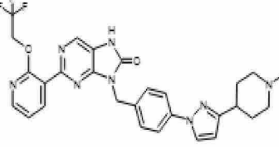
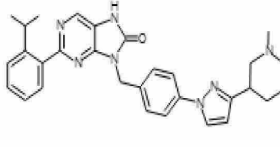
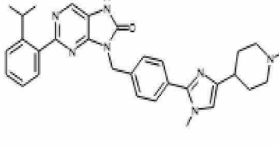
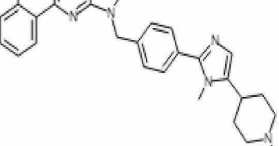
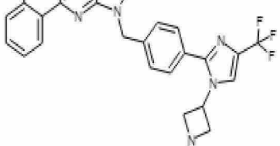
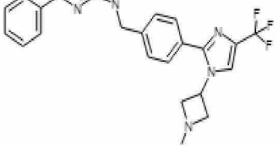
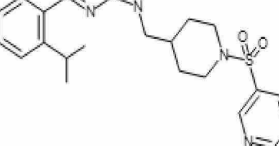
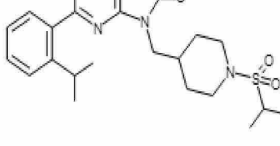
[0380]



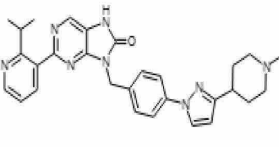
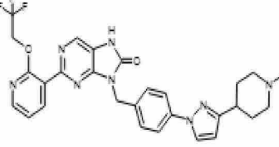
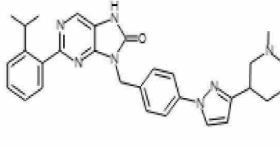
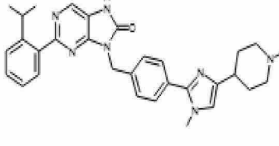
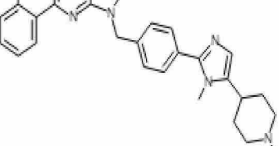
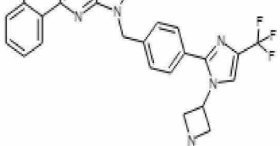
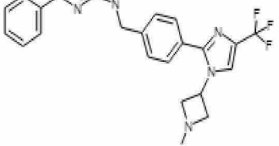
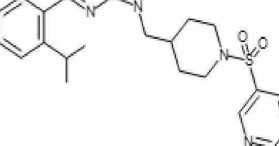
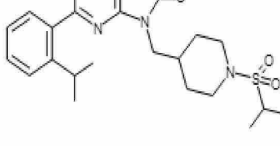
[0381]



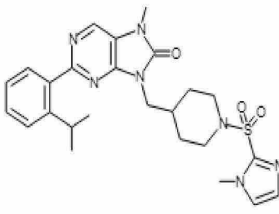
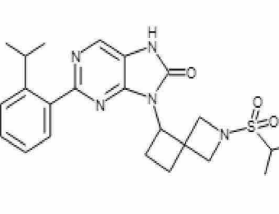
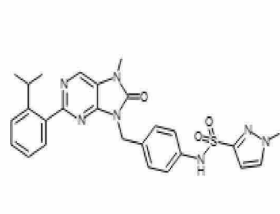
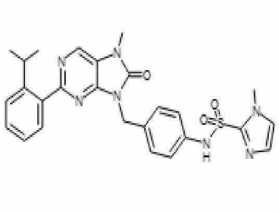
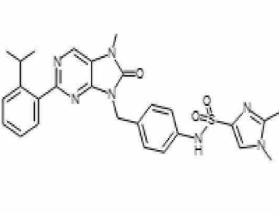
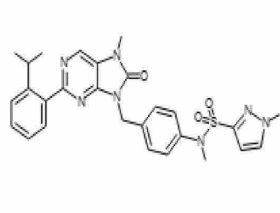
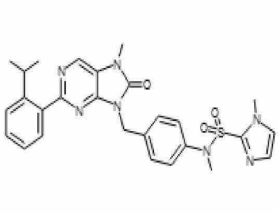
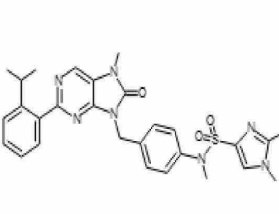
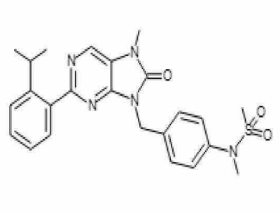
[0382]

 <p>I-442. 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-443. 9-(4-(3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-444. 2-(2-이소프로필피페닐)-9-(4-(3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-445. 2-(2-이소프로필피페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-446. 2-(2-이소프로필피페닐)-9-(4-(1-메틸-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-447. 2-(2-이소프로필피페닐)-9-(4-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-448. 2-(2-이소프로필피페닐)-7-메틸-9-(4-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-449. 2-(2-이소프로필피페닐)-7-메틸-9-((1-(피리딘-3-일설포닐)피페리딘-4-일)메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-450. 2-(2-이소프로필피페닐)-9-((1-(이소프로필설포닐)피페리딘-4-일)메틸)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

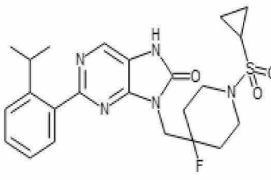
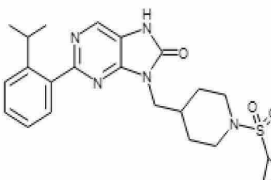
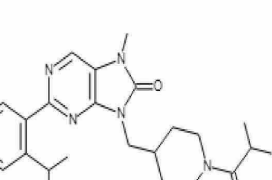
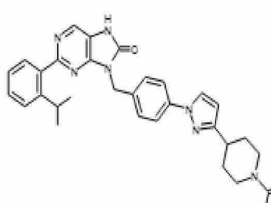
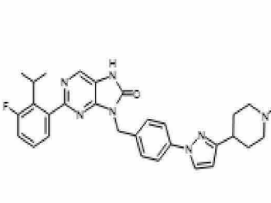
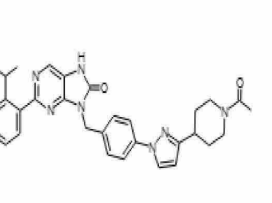
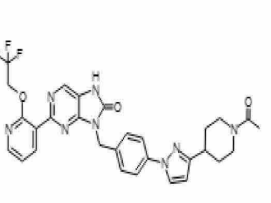
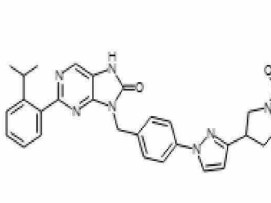
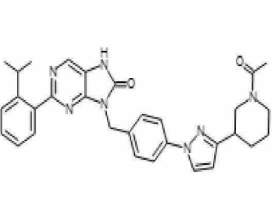
[0383]

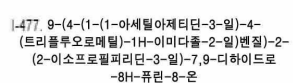
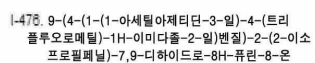
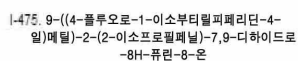
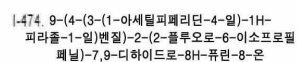
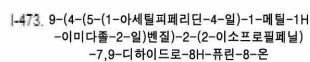
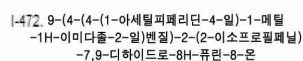
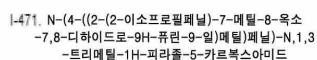
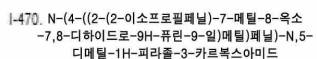
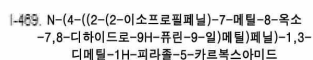
 <p>I-442. 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-443. 9-(4-(3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-444. 2-(2-이소프로필피페닐)-9-(4-(3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-445. 2-(2-이소프로필피페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-446. 2-(2-이소프로필피페닐)-9-(4-(1-메틸-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-447. 2-(2-이소프로필피페닐)-9-(4-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-448. 2-(2-이소프로필피페닐)-7-메틸-9-(4-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-449. 2-(2-이소프로필피페닐)-7-메틸-9-((1-(피리딘-3-일설포닐)피페리딘-4-일)메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-450. 2-(2-이소프로필피페닐)-9-((1-(이소프로필설포닐)피페리딘-4-일)메틸)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

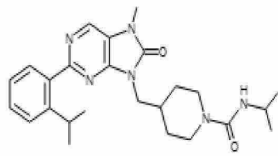
[0384]

 <p>I-451. 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-((1-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)설폰일)피페리딘-4-일)-2-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-452. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(2-(이소프로필설폰일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-5-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-453. N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드</p>
 <p>I-454. N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-2-설폰아미드</p>	 <p>I-455. N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-설폰아미드</p>	 <p>I-456. N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-N,1-디메틸-1H-피라졸-3-설폰아미드</p>
 <p>I-457. N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-N,1-디메틸-1H-이미다졸-2-설폰아미드</p>	 <p>I-458. N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-N,1,2-트리메틸-1H-이미다졸-4-설폰아미드</p>	 <p>I-459. N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-N-메틸메탄설폰아미드</p>

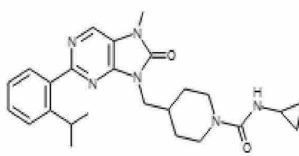
[0385]

 <p>1-460. 9-((1-(1-(사이클로프로필설폰일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-461. 9-((1-(1-(사이클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-462. 9-((1-이소부틸피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>1-463. 9-(4-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-464. 9-(4-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-465. 9-(4-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>1-466. 9-(4-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-(2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-467. 9-(4-(3-(1-아세틸피페리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>1-468. 9-(4-(3-(1-아세틸피페리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

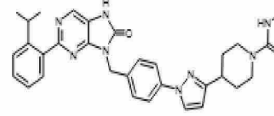




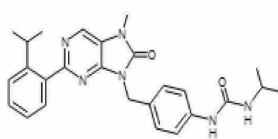
I-478. N-이소프로필-4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)피페리딘-1-카르복사이드



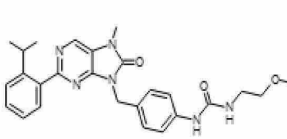
I-479. N-사이클로프로필-4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)피페리딘-1-카르복사이드



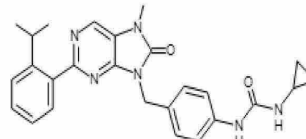
I-480. 4-(1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)-N-메틸피페리딘-1-카르복사이드



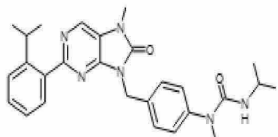
I-481. 1-이소프로필-3-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)우레아



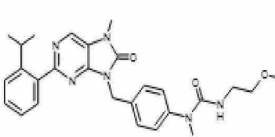
I-482. 1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-3-(2-메톡시에틸)우레아



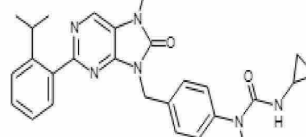
I-483. 1-사이클로프로필-3-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)우레아



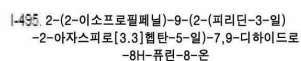
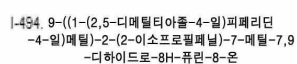
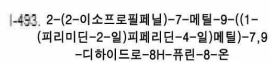
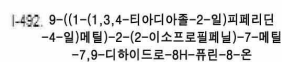
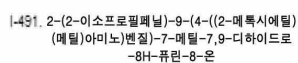
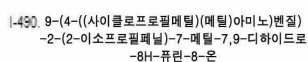
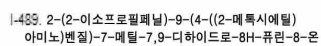
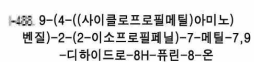
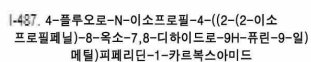
I-484. 3-이소프로필-1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸우레아

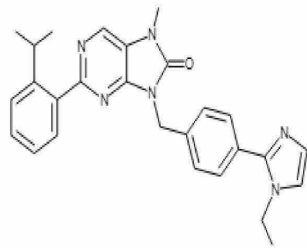


I-485. 1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-3-(2-메톡시에틸)-1-메틸우레아

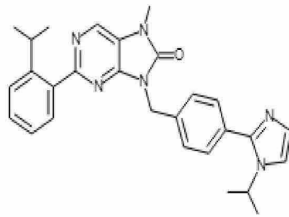


I-486. 3-사이클로프로필-1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸우레아

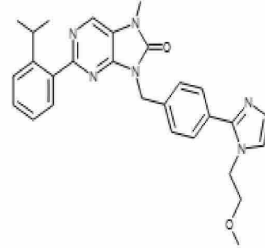




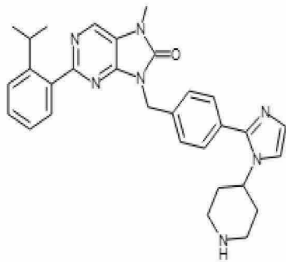
I-496 9-(4-(1-(2-에틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



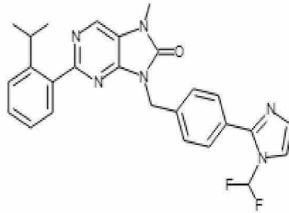
I-497 9-(4-(1-(2-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



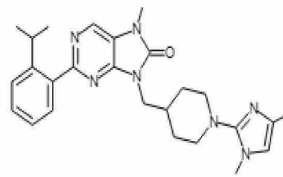
I-498 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



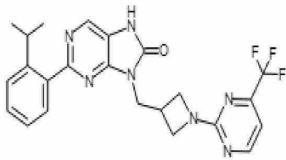
I-499 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



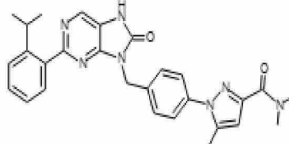
I-500 9-(4-(1-(diflu오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



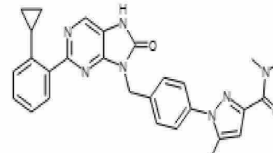
I-501 9-((1-(1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



I-502 2-(2-이소프로필페닐)-9-((1-(4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

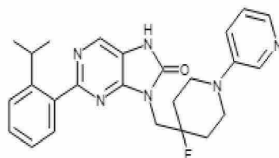
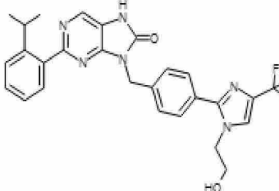
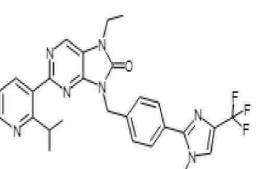
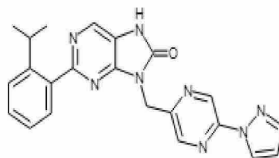
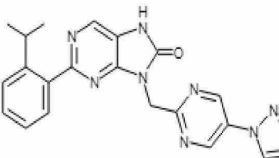
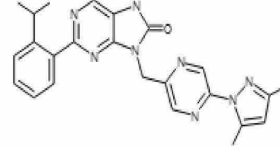
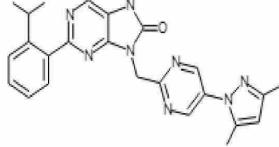
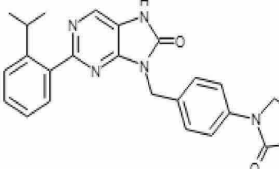
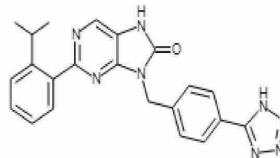


I-503 1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-N,N,5-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드

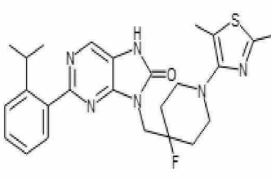
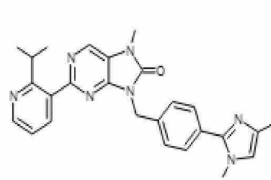
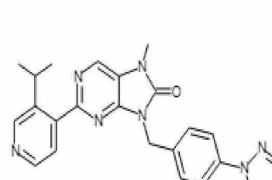
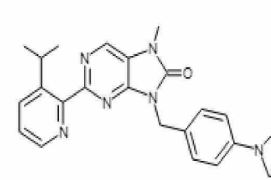
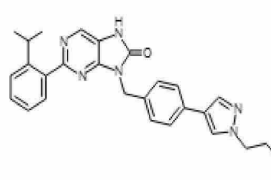
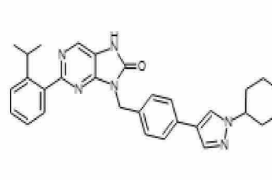
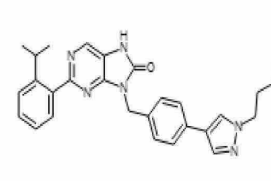
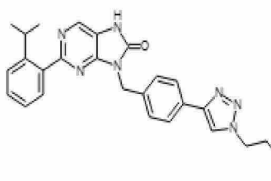
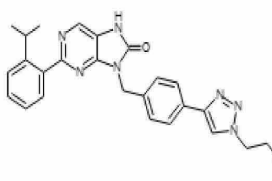


I-504 1-(4-((2-(2-사이클로프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-N,N,5-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드

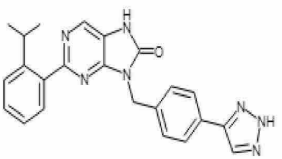
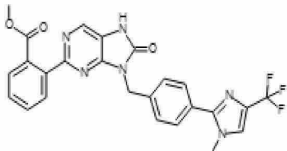
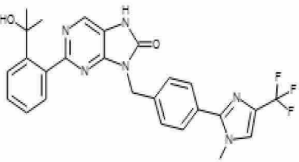
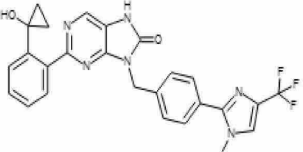
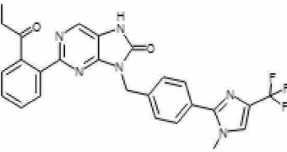
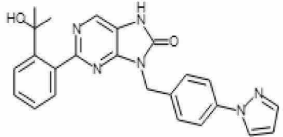
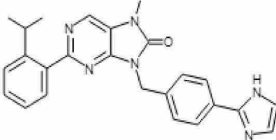
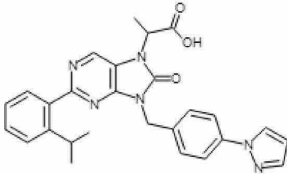
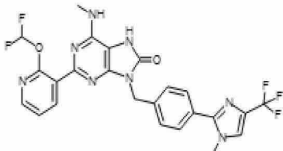
[0390]

 <p>I-505. 9-((4-(4-플루오로-1-피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-506. 9-(4-(1-(2-하이드록시에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-507. 7-에틸-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-508. 9-((5-(1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-509. 9-((5-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-2-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-510. 9-((5-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-511. 9-((5-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-2-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-512. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-513. 9-(4-(1H-테트라졸-5-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

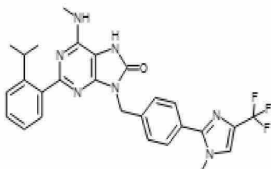
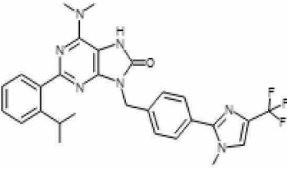
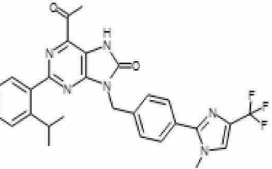
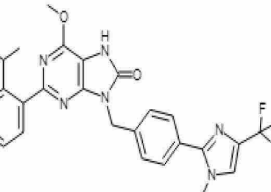
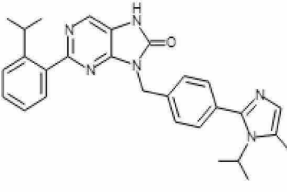
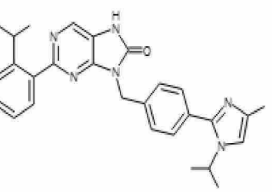
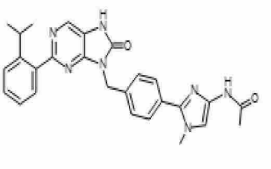
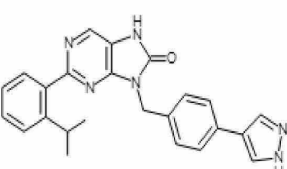
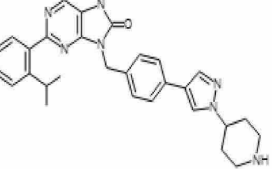
[0391]

 <p>I-514. 9-((1-(2,5-디메틸티아졸-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-515. 9-(4-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-516. 9-(4-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(3-이소프로필피리딘-4-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-517. 9-(4-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(3-이소프로필피리딘-2-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-518. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-519. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-520. 9-(4-(1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-521. 9-(4-(1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-522. 9-(4-(1-(2-(하이드록시에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

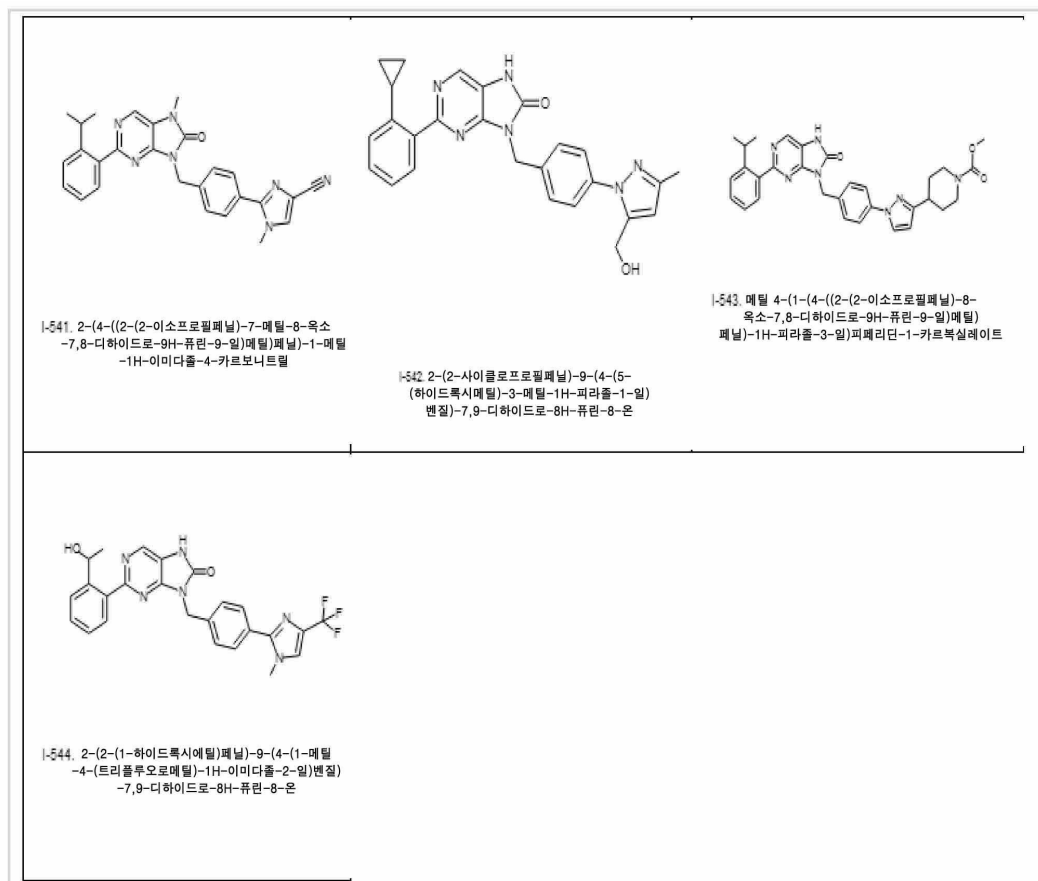
[0392]

 <p>I-523. 9-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-524. 메틸 2-(9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-8-옥소-8,9-디하이드로-7H-퓨린-2-일)벤조에이트</p>	 <p>I-525. 2-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-526. 2-(2-(1-하이드록시사이클로프로필)페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-527. 9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-프로피오닐페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-528. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-529. 9-(4-(1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-530. 2-(9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-디하이드로-7H-퓨린-7-일)프로판산</p>	 <p>I-531. 2-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-6-(메틸아미노)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

[0393]

 <p>I-532. 2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-6-(메틸아미노)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-533. 6-(디메틸아미노)-2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-534. 6-아세틸-2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-535. 2-(2-(2-이소프로필페닐)-6-메톡시-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-536. 9-(4-(1-이소프로필-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-537. 9-(4-(1-이소프로필-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>
 <p>I-538. N-(2-(4-(2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아세트아미드</p>	 <p>I-539. 9-(4-(1H-피라졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>	 <p>I-540. 2-(2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온</p>

[0394]



[0395]

[0396]

본 발명의 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 거울상이성질체이다. 일부 구현예에서 화합물은 (S)-거울상이성질체이다. 일부 구현예에서 화합물은 (R)-거울상이성질체이다. 추가의 기타 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 (+) 또는 (-) 거울상이성질체일 수 있다.

[0397]

모든 이성질체 형태들은, 이의 혼합물들을 포함하여 본 출원에 포함되는 것으로 이해하여야 한다. 화합물이 이중 결합을 내포하는 경우, 치환체는 E 또는 Z 구조로 존재할 수 있다. 화합물이 이치환된 사이클로알킬을 내포하는 경우, 사이클로알킬 치환체는 시스- 또는 트랜스- 구조를 가질 수 있다. 모든 호변이성질체 형태들 또한 포함되는 것으로 한다.

[0398]

본 출원의 화학식의 화합물들, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체 및 전구약물은 이의 호변이성질체 형태로 (예를 들면, 아미드 또는 이미노 에테르로서) 존재할 수 있다. 이러한 모든 호변이성질체 형태들은 본 명세서에서 본 출원의 일부분으로 고려된다.

[0399]

본 출원의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 출원의 화합물들의 모든 입체이성질체 형태들 뿐만 아니라 이의 혼합물, 가령, 라세미 혼합물들은 본 출원의 일부분을 형성하는 것으로 한다. 또한, 본 출원은 모든 기하 및 위치 이성질체들을 포함한다. 예를 들면, 본 출원의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 환을 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태들 모두, 그리고 이의 혼합물 또한 본 출원의 범위에 속한다. 본 명세서에 개시된 각각의 화합물은 해당 화합물의 일반 구조에 정합하는 모든 광학이성질체를 포함한다. 이러한 화합물들은 라세미 또는 광학이성질체적으로 순수한 형태, 또는 입체화학에 관한 임의의 다른 형태일 수 있다. 분석 결과들은 라세미 형태, 광학이성질체적으로 순수한 형태, 또는 입체화학에 관한 임의의 다른 형태에 관하여 수집된 데이터를 반영할 수 있다.

[0400]

부분입체이성질체 혼합물은 물리 화학적 차이점들에 기초하여 해당 분야의 숙련된 기술자에게 널리 공지된 방법들에 의해, 가령, 예를 들면, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정에 의해 개개의 부분입체이성질체들로 분리될 수 있다. 광학이성질체는 적정 수준의 광학적 활성 화합물 (예컨대, 키랄 보조제, 가령, 키랄 알콜 또는 모셔 (Mosher)의 산 염화물)과 반응시키고, 부분입체이성질체들을 분리하고 개개의 부분입체이성질체들을 상응하는 순수한 광학이성질체로 전환시킴 (예컨대, 가수분해함)으로써, 광학이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환시킴에 의해 분리될 수 있다. 또한, 다양한 화학식의 화합물들 중 일부는 회전장애이성질체 (예컨대, 치

환된 바이아릴) 일 수 있으며 본 출원의 일부로 고려된다. 광학이성질체는 또한 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 분리될 수 있다.

- [0401] 본 출원의 화합물은 상이한 호변이성질체 형태들로 존재할 수 있으며, 이러한 형태들 모두는 본 출원의 범위에 속함이 또한 가능하다. 또한, 예를 들면, 화합물의 모든 케토-엔올 및 이민-에나민 형태들은 본 출원에 포함된다.
- [0402] 본 발명의 화합물들의 모든 입체이성질체들 (예를 들면, 기하 이성질체들, 광학 이성질체들 등) (이 화합물들의 염, 용매화합물, 에스터 및 전구약물, 뿐만 아니라 전구약물의 염, 용매화합물 및 에스터의 입체이성질체들 포함), 가령, 광학이성질체 형태 (이는 비대칭 탄소들이 없을 때에도 존재할 수 있음), 회전이성질체 형태, 회전 장애이성질체, 및 부분입체이성질체 형태를 비롯한, 다양한 치환체들 상의 비대칭 탄소들로 인해 존재할 수 있는 입체이성질체들은 위치 이성질체 (가령, 예를 들면, 4-피리딜 및 3-피리딜)와 같이 본 출원의 범위에 속하는 것으로 고려된다. (예를 들면, 화학식 (I)의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 환을 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태들 모두, 그리고 이의 혼합물 또한 본 출원의 범위에 속한다. 또한, 예를 들면, 화합물의 모든 케토-엔올 및 이민-에나민 형태들은 본 출원에 포함된다.) 본 출원의 화합물들의 개개의 입체이성질체들은, 예를 들면, 실질적으로 다른 이성질체들이 없을 수 있으며, 또는 함께 혼합, 예를 들면, 라세미체로서 존재하거나 또는 모든 다른, 또는 다른 선택된 입체이성질체들과 혼합될 수 있다. 본 출원의 키랄 중심은 IUPAC 1974 제안(IUPAC 1974 Recommendations)에 의해 정의된 바와 같은 S 또는 R 구조를 가질 수 있다. 용어 "염", "용매화합물", "에스터", "전구약물" 등의 사용은, 본 발명의 화합물의 염, 용매화합물, 에스터 및 전구약물 광학이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 위치 이성질체, 라세미체 또는 전구약물의 염, 용매화합물, 에스터 및 전구약물에 동일하게 적용하는 것으로 한다.
- [0403] 화학식 I의 화합물은 또한 본 출원의 범위 내인 염을 형성할 수 있다. 본 명세서에서 화학식의 화합물에 대한 언급은, 달리 언급이 없는 한, 이의 염에 대한 언급도 포함하는 것으로 한다.
- [0404] 본원은 USP1의 조절인자인 화합물에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본원의 화합물은 USP1의 억제제이다.
- [0405] 일부 구현예에서, 본원의 화합물은 비제한적으로, USP2, USP4, USP5, USP6, USP7, USP8, USP9x, 및 USP12/46을 포함하는 다른 USP 효소에 비해 선택적이다. 본원에 사용된 바와 같이, "선택적", "선택적 USP1 억제제" 또는 "선택적 USP1 화합물"은 임의의 다른 USP 효소(즉, USP2, USP5, USP7, USP8, USP11, USP14, USP15, USP16, USP19, USP20, USP21, USP25, USP28, USP30, USP35, USP36, USP45, 및 USP12/46)보다 더 크게 효과적으로 USP1를 억제하는 화합물, 예를 들면, 본 출원의 화합물을 지칭한다.
- [0406] "선택적 USP1 억제제"는, 예를 들면, USP1 효소 활성을 억제하는 화합물의 능력을 다른 USP 효소를 억제하는 능력과 비교함으로써 확인될 수 있다. 예를 들면, 물질은 USP2, USP5, USP7, USP8, USP11, USP14, USP15, USP16, USP19, USP20, USP21, USP25, USP28, USP30, USP35, USP36, USP45 및 USP12/46을 조절(즉, 억제 또는 활성화)하는 능력에 대해서뿐만 아니라 USP1을 억제하는 능력에 대해서도 분석될 수 있다.
- [0407] 특정 구현예에서, 본 출원의 화합물은 하나 이상의 다른 USP 효소(즉, USP2, USP5, USP7, USP8, USP11, USP14, USP15, USP16, USP19, USP20, USP21, USP25, USP28, USP30, USP35, USP36, USP45, 및 USP12/46)에 비해 최소한 2배, 3배, 5배, 10배, 25배, 50배 또는 100배의 선택성을 나타낸다. 다양한 구현예에서, 본 출원의 화합물은 하나 이상의 기타 USP 효소보다 최대 1000배의 선택성을 나타낸다.
- [0408] 특정 구현예에서, 본 출원의 화합물은 기타 USP 효소(즉, USP2, USP5, USP7, USP8, USP11, USP14, USP15, USP16, USP19, USP20, USP21, USP25, USP28, USP30, USP35, USP36, USP45, 및 USP12/46)에 비해 최소한 2배, 3배, 5배, 10배, 25배, 50배 또는 100배의 선택성을 나타낸다. 다양한 구현예에서, 본 출원의 화합물은 다른 USP 효소보다 최대 1000배의 선택성을 나타낸다.
- [0409] 특정 구현예에서, 본 출원의 화합물은 USP2, USP5, USP7, USP8, USP11, USP14, USP15, USP16, USP19, USP20, USP21, USP25, USP28, USP30, USP35, USP36, USP45, 및 USP12/46에 비해 최소한 2배, 3배, 5배, 10배, 25배, 50배 또는 100배의 선택성을 나타낸다. 다양한 구현예에서, 본 출원의 화합물은 USP2, USP5, USP7, USP8, USP11, USP14, USP15, USP16, USP19, USP20, USP21, USP25, USP28, USP30, USP35, USP36, USP45, 및 USP12/46에 비해 최대 1000배의 선택성을 나타낸다.
- [0410] 본 출원은 본 명세서에 기재된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체 이성질체, 또는 호변이성질체, 그리고 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물들, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한

것이다.

[0411] **화합물의 제조 방법**

[0412] 본 출원의 화합물은 표준 화학을 비롯한 다양한 방법들에 의해 제조될 수 있다. 적합한 합성 경로는 하기 기재된 반응식에 도시되어 있다.

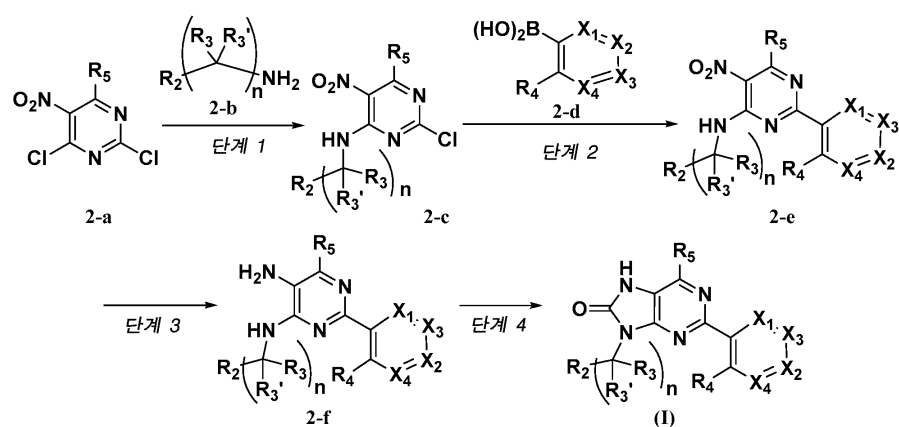
[0413] 화학식 (I)의 화합물은 하기 합성 반응식에 의해 부분적으로 기재된 바와 같이 유기 합성의 기술분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이하에 기재된 반응식에서, 일반 원칙 또는 화학에 따라 필요한 경우, 민감성 또는 반응성 기에 대한 보호기가 이용되는 것이 잘 이해된다. 보호 그룹들은 표준 유기 합성법에 따라 조작된다 (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). 이들 그룹들은 해당 기술 분야의 숙련된 기술자가 용이하게 알 수 있는 방법들을 사용하여 편리한 화합물 합성 단계에서 제거된다. 선택 과정뿐만 아니라, 반응 조건 및 이의 실행 순서는 화학식 (I)의 화합물의 제조와 일치되어야 한다.

[0414] 당해 기술분야의 숙련가는 입체중심이 화학식 (I)의 화합물에 존재하는지를 인식할 것이다. 따라서, 본 출원은 가능한 모든 입체이성질체 (합성에서 구체화되지 않는 한)을 포함하고 라세미 화합물들 뿐만 아니라 개개의 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체 또한 포함한다. 화합물이 하나의 광학이성질체 또는 부분입체이성질체로서 필요한 경우, 이는 입체특이적 합성에 의해 또는 최종 생성물 또는 임의의 편리한 중간체의 분리에 의해 수득될 수 있다. 최종 생성물, 중간체, 또는 출발 재료의 분리는 해당 분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 이루어질 수 있다. 예를 들면, 문헌["Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)]을 참고한다.

[0415] 본 명세서에 기재된 화합물들은 상업적으로 구입가능한 출발 재료들로부터 제조되거나 공지된 유기, 무기, 및/또는 효소적 과정들을 이용하여 합성될 수 있다.

[0416] 본 출원의 화합물들은 유기 합성 분야의 숙련된 기술자들에게 널리 공지된 수많은 방식으로 제조될 수 있다. 예로서, 본 출원의 화합물들은 합성 유기 화학 분야에 공지된 합성법들 또는 해당 분야의 숙련된 기술자들이 알고 있는 이에 대한 변형과 함께 하기 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 이하에 기재된 방법들을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 출원의 화합물은 중간체 **2-a** 내지 **2-n** 을 결집하는 상이한 순서를 포함하는 일반 반응식 **1** 내지 **5**에 개략된 단계에 따라 합성할 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하거나 또는 보고된 문헌에서의 공지된 과정에 의해 또는 예시된 바와 같이 제조된다.

[0417] **일반 반응식 1**



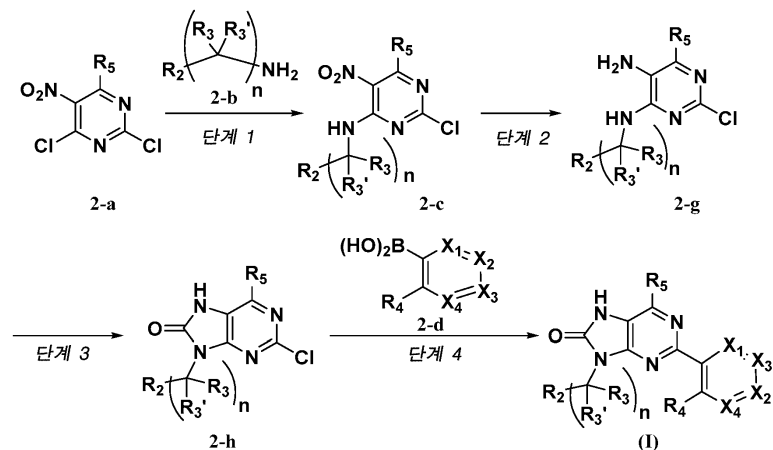
[0418]

[0419] 식 중, n 은 1이고, 그리고 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3'</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, 및 X<sub>1</sub>-X<sub>4</sub> 은 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0420] 중간체 **2-a**, 하기 중간체들을 사용함으로써 화학식(I)의 화합물을 조제하는 일반적 방식은, 일반 반응식 1에 개략된다; 중간체 **2-b**, **2-c**, **2-d**, **2-e**, 및 **2-f**. 용매, 즉 아세트니트릴 (MeCN) 중에서 염기, 즉 N, N-디이소프로필 에틸아민(DIEA)을 사용하여 **2-b**로 **2-a**의 아민화는 **2-c**를 수득한다. 촉매성 양의 팔라듐 촉매, 즉 [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄(Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 및 염기, 즉 탄산칼륨(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 또는 탄산세슘(Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)을, 예를 들어, 1,4-디옥산과 같은 용매 중에서 승온에서 사용하여 **2-c**를 아릴보산/에스테르 **2-d**를 조합하면 **2-e**가 제공된다. 용매, 즉 테트라하이드로퓨란(THF), 에탄올(EtOH) 및/또는 물 중에서 금속

(즉, 철(Fe) 분말) 및 암모늄 클로라이드를 사용하여 중간체 **2-e**를 환원하면 아민 **2-f**가 제공된다. 대안적으로, 아민 **2-f**는 용매, 즉 메탄올(MeOH) 또는 에틸 아세테이트(EtOAc) 중에서 금속 촉매 및 수소(H<sub>2</sub>) 기체로 중간체 **2-e**를 환원시켜 수득할 수 있다. 용매, 즉 디클로로메탄(DCM) 중 카르보닐디이미다졸(CDI)로 **2-f**를 환화하면 원하는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0421] 일반 반응식 2

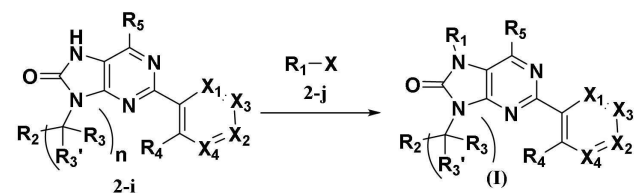


[0422]

[0423] 식 중, n 은 1이고, 그리고 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3'</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, 및 X<sub>1</sub>-X<sub>4</sub> 은 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0424] 대안적으로, 화학식(I)의 화합물은 일반 반응식 2에 개략된 바와 같이 중간체 **2-a**, **2-b**, **2-c**, **2-d**, **2-g** 및 **2-h**를 사용하여 조제될 수 있다. 용매, 즉 아세토니트릴 (MeCN) 중에서 염기, 즉 N, N-디이소프로필에틸아민 (DIEA)을 사용하여 **2-b**로 **2-a**의 아민화는 **2-c**를 수득한다. 용매, 즉 테트라하이드로퓨란(THF), 에탄올(EtOH) 및 /또는 물 중에서 금속(즉, 철(Fe) 분말) 및 암모늄 클로라이드를 사용하여 중간체 **2-c**를 환원하면 아민 **2-g**가 제공된다. 대안적으로, 아민 **2-g**는 용매, 즉 메탄올(MeOH) 또는 에틸 아세테이트(EtOAc) 중에서 금속 촉매 및 수소(H<sub>2</sub>) 기체로 중간체 **2-c**를 환원시켜 수득할 수 있다. 용매, 즉 디클로로메탄(DCM) 중 카르보닐디이미다졸 (CDI)로 **2-g**를 환화하면 중간체 **2-h**가 제공된다. 촉매성 양의 팔라듐 촉매, 즉 [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄(Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 및 염기, 즉 탄산칼륨(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 또는 탄산세슘 (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)을, 예를 들어, 1,4-디옥산과 같은 용매 중에서 승온에서 사용하여 **2-h**를 아릴붕산/에스테르 **2-d**를 조합하면 목적 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0425] 일반 반응식 3

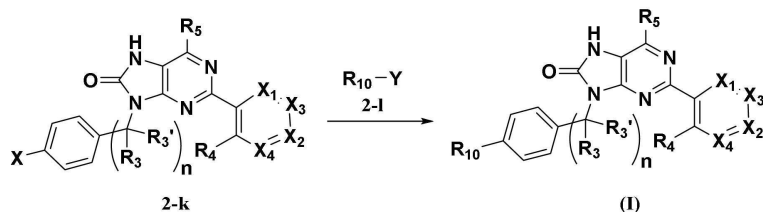


[0426]

[0427] 식 중, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3'</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, n, 및 X<sub>1</sub>-X<sub>4</sub> 은 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0428] 일반 반응식 3의 화학식 I의 화합물은 상기 개략된 바와 같이 조제될 수 있다. 염기, 즉, 수소화나트륨(NaH) 또는 탄산세슘(Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)를 사용하여 그리고 용매, 즉, 디메틸포름아미드(DMF)에서 X가 할로젠인 중간체 **2-j**로 **2-i**를 알킬화하면, 원하는 화학식(I)의 화합물이 제공된다. 대안적으로, X가 OH 인 중간체 **2-i** 및 **2-j**를 디이소프로필 아조디카르복실레이트(DIAD) 및 트리페닐포스핀으로 용매, 즉 테트라하이드로퓨란(THF) 중에서 처리함으로써 화학식 (I)의 화합물을 수득할 수 있다.

[0429] 일반 반응식 4



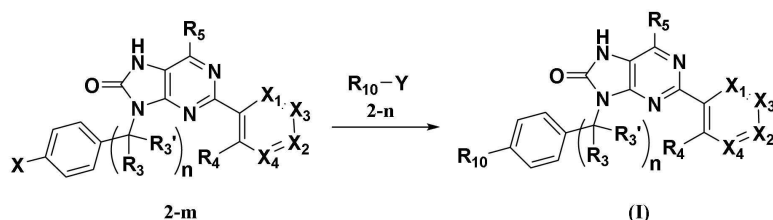
[0430]

[0431]  $X = B(OH)_2$  또는  $B(OR)_2$

[0432] 식 중,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{10}$ , 및  $X_1$ - $X_4$  은 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0433] 화학식 (I)의 화합물은 일반 반응식 4에 개략된 바와 같이 중간체 2-k 및 2-l을 사용하여 조제될 수 있다. 촉매 양의 팔라듐 촉매, 즉 [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄( $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ ) 및 염기, 즉 탄산칼륨( $K_2CO_3$ ) 또는 탄산세슘( $Cs_2CO_3$ )을, 예를 들어, 1,4-디옥산과 같은 용매 중에서 승온에서 사용하여 아릴 보론산/에스테르 2-k를 2-l과 커플링하면 (여기서 Y 는 -Br 또는 -O-트리플레이트임) 목적 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0434] 일반 반응식 5



[0435]  $X = Br, OTf$

[0436] 식 중,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{10}$ , 및  $X_1$ - $X_4$  은 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0437] 대안적으로, 일반식 (I)의 화합물은 일반 반응식 5에 개략된 바와 같이 중간체 2-m 및 2-n을 사용하여 조제될 수 있다. 촉매 양의 팔라듐 촉매, 즉 [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄( $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ ) 및 염기, 즉 탄산칼륨( $K_2CO_3$ ) 또는 탄산세슘( $Cs_2CO_3$ )을, 예를 들어, 1,4-디옥산과 같은 용매 중에서 승온에서 사용하여 아릴 브로마이드/트리플레이트 2-m을 2-n을 커플링하면 (여기서 Y 는  $-BF_3K$ ,  $-B(OH)_2$  또는  $-(BOR)_2$ 이며, 여기서 R은 보로네이트 에스테르 또는 MIDA 보로네이트를 형성함) 목적 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

[0438] 이 과정으로부터 기인하는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 시스/트랜스 이성질체의 혼합물은, 분리 속성에 따라서, 카이럴 염 수법, 정상, 역상 또는 카이럴 칼럼을 이용하는 크로마토그래피에 의해 단일 성분들로 분리될 수 있다.

[0439] 상기 설명 및 화학식에서, 다양한 기들  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , 및  $X_1$ - $X_4$  및 기타 변수는 달리 명시된 경우를 제외하고는 상기 정의된 바와 같다는 것이 이해되어야 한다. 또한, 합성 목적을 위하여, 일반 반응식 1-5의 화합물은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 화학식 (I)의 화합물의 일반적인 합성 방법을 설명하기 위하여 선택된 라디칼로 더욱 대표된다.

[0440] 화합물의 사용 방법

[0441] 본 출원의 또 다른 양태는 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1 (USP1)의 조절과 관련된 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 및 조성물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 진구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 USP1의 조절과 관련된 질병 또는 장애 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0442] 또 다른 양태에서, 본 출원은 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1 (USP1)의 억제와 관련된, 환자에서 질환 또는 장애를 치료, 예방, 억제 또는 제거하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이

의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0443] 본원의 또 다른 양태는 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1(USP1)를 억제하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효한 양의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0444] 또 다른 양태에서, 본 출원은 암을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 암 치료가 필요한 환자에게 유효한 양의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 투여하는 것을 포함한다.

[0445] 본 출원의 또 다른 양태는 DNA 손상과 관련된 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 DNA 손상과 관련된 질병 또는 장애 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0446] 또 다른 양태에서, 본 출원은 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1(USP1)에 의하여 조절된 DNA 수선 활성을 억제하거나 감소시키는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효한 양의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0447] 본원의 또 다른 양태는 USP1 억제와 관련된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다. 일 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0448] 또 다른 양태에서, 본 출원은 암을 치료 또는 예방하기 위한 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다.

[0449] 본원의 또 다른 양태는 DNA 손상과 관련된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다. 일 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0450] 또 다른 양태에서, 본 출원은 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1 (USP1)에 의하여 조절된 DNA 수선 활성을 억제하거나 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다.

[0451] 본원의 또 다른 양태는 USP1 억제와 관련된 질병을 치료 또는 예방하기 위한 의약품의 조제에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 용도에 관한 것이다. 일 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0452] 또 다른 양태에서, 본원은 암을 치료하거나 예방하기 위한 약제를 제조하는 데있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 용도에 관한 것이다.

[0453] 본원의 또 다른 양태는 DNA 손상과 관련된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약품의 조제에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 용도에 관한 것이다. 일 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0454] 또 다른 양태에서, 본 출원은 DNA 손상과 관련된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약품의 조제에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 용도에 관한 것이다. 일 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0455] 본원의 또 다른 양태는 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1 (USP1)에 의하여 조절된 DNA 수선 활성을 억제하거나 감소시키기 위한 약제의 조제에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 용도에 관한 것이다.

[0456] 다른 구현예에서, 본원은 암과 관련된 질병 또는 장애의 치료, 예방, 억제 또는 퇴치에 사용되는 약제의 조제를 위한 USP1 억제제의 용도에 관한 것이다.

- [0457] 본 출원은 또한 USP1에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료, 예방, 억제 또는 제거에 사용되는 약제의 제조를 위한 USP1 억제제의 용도에 관한 것인데, 여기서 상기 약제는 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0458] 또 다른 양태에서, 본 출원은 USP1에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료, 예방, 억제 또는 제거를 위한 약제의 제조를 위한 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 약제는 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0459] 다른 구현예에서, 본원은 암과 관련된 질병 또는 장애의 치료, 예방, 억제 또는 퇴치에 사용되는 약제의 조제를 위한 USP1 억제제의 용도에 관한 것이다.
- [0460] 또 다른 구현예에서, 본원은 화학식(I)의 화합물 또는 본원의 화합물 및 암의 치료에 사용되는 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0461] 본원에 기술된 상기 방법의 일부 구현예에서, 암은 부신피질 암종, AIDS-관련 림프종, AIDS-관련 악성종양, 항문암, 소뇌 별아교세포종, 간외 담도암, 방광암, 골육종/악성 섬유질 조직구종, 뇌간 신경아교종, 뇌실막세포종, 시각적 경로 및 시상하부 신경아교종, 유방암, 기관지 선종/카르시노이드, 유암종, 위장 유암종, 암종, 부신피질, 소도세포 암종, 기본적인 중추신경계 림프종, 소뇌 별아교세포종, 자궁경부암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 힘줄집의 투명 세포 육종, 결장암, 결장직장암, 피부 T-세포 림프종, 자궁내막암, 뇌실막세포종, 식도암, 종양의 유인 육종/계열, 두개의 생식세포 종양, 고환의 생식세포 종양, 안구내 흑색종을 포함하는 간외 담도암, 안암, 및 망막모세포종, 담낭암, 위장 유암종, 난소 생식세포 종양, 임신성 용모성 종양, 모발 세포 백혈병, 두경부 암, 호지킨 질병, 하인두 암, 시상하부 및 시각적 경로 신경아교종, 안구내 흑색종, 카포시 육종, 후두 암, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 간암, 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 악성 중피종, 악성 흉선종, 수모세포종, 흑색종, 안구내 흑색종, 머켈 세포 암종, 잠복 원발을 갖는 전이성 편평상피 목 암, 다중 내분비 신조직형성 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 만성 골수성 백혈병, 골수 백혈병, 다발성 골수종, 골수증식성 장애, 비강 및 부비동 암, 비인두 암, 신경교세포종, 구강암, 구강 및 입술 암, 구강인두 암, 뼈의 골육종/악성 섬유질 조직구종, 난소암, 난소 낮은 악성 잠재적 종양, 췌장암, 부비동 및 비강 암, 부갑상선암, 음경암, 크롬친화세포종, 뇌하수체 종양, 흉막폐 모세포종, 전립선암, 직장암, 신장 세포(신장) 암, 이행 세포암(예를 들면, 신우 및 요관), 망막모세포종, 횡문근육종, 타액샘 암, 뼈의 악성 섬유질 조직구종, 연조직 육종, 세자리 증후군, 피부암, 소장 암, 위(위) 암, 천막상 원시 신경 뇌척수막 및 송과체 종양, 피부 T-세포림프종, 고환암, 악성 흉선종, 갑상선암, 임신성 용모성 종양, 요도 암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 및 윌름스 종양으로부터 선택된다. 기타 구현예에서, 암은 비-소세포 폐암이다. 본원에 기술된 방법의 다른 구현예에서, 암은 탈분화 ID-유발 암이다. 추가의 기타 구현예에서, 암은 혈액 암이다. 다른 구현예에서, 암은 USP-1 억제에 민감성인 암이다. 추가의 기타 구현예에서, 암은 DNA-치유 경로 기능이상으로 인한 USP-1 억제에 대해 민감성인 암이다.
- [0462] 본 출원의 임의의 구현예에서, 암은 임의의 장기에서의 임의의 암일 수 있는데, 예를 들면, 암은 신경아교종, 갑상선 암종, 유방 암종, 소세포 폐 암종, 비-소세포 암종, 위 암종, 결장 암종, 위장 기질 암종, 췌장 암종, 담관 암종, CNS 암종, 난소 암종, 자궁내막암종, 전립선 암종, 신장 암종, 역형성 대세포 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 중피종, 및 흑색종, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0463] 다른 구현예에서, 상기 암은 지방육종, 신경교세포종, 아교모세포종, 방광암, 부신피질 암, 다발성 골수종, 결장직장암, 비-소세포 폐암, 인간 유두종 바이러스-관련 자궁경부암, 구강인두암, 음경암, 항문암, 갑상선암 또는 질암 또는 엡슈타인-바르 바이러스-관련 비인두 암종, 위암, 직장암, 갑상선암, 호지킨 림프종 및 미만성 거대 B-세포 림프종으로부터 선택된다.
- [0464] 본 출원의 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 부형제, 희석제 또는 계면활성제를 더 포함할 수 있다.
- [0465] 일 구현예에서, 암을 포함하는 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1(USP1)의 조절과 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법은 상기 질병 또는 장애 중 하나 이상을 앓고 있는 환자에게 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0466] 유비퀴틴 특이적 프로테아제 1(USP1)을 억제하는 본 발명의 화합물 또는 조성물의 치료적 용도 중 하나는 암을 앓고 있는 환자 또는 대상자에게 치료를 제공하는 것이다.

- [0467] 개시된 본 출원의 화합물들은 대상체의 장애를 치료 또는 예방 및/또는 대상체에서 이러한 장애의 발달을 예방하는 유효량으로 투여될 수 있다.
- [0468] 본원의 화합물은 하나 이상의 치료제(약제학적 병용 약제) 또는 양식, 예를 들면, 비-약물 요법과의 병용 치료에서 치료적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 다른 증식 억제제, 항암제, 면역 조절제 또는 항염증 물질과 함께 상승 효과가 발생할 수 있다. 본원의 화합물이 다른 치료법과 함께 투여되는 경우, 병용 투여되는 화합물의 투여량은 사용되는 병용 약물의 종류, 사용된 특이 약물, 치료되는 상태 등에 따라 다를 것이다.
- [0469] 병용 요법은 다른 생물학적 활성 성분(가령, 제 2의 상이한 항신생물제 또는 DNA 복구의 USP-1 독립 기전을 표적으로 하는 제 2 제제, 그러나 이에 국한되지 않음) 및 비-약물 요법(가령, 수술, 방사선 요법, 그러나 이에 국한되지 않음)과 추가로 병용하는 본원의 화합물의 투여를 포함한다. 예를 들면, 본원의 화합물은 다른 약제학적 활성 화합물, 바람직하게는 본원의 화합물의 효과를 증강시킬 수 있는 화합물과 병용하여 사용될 수 있다. 본원의 화합물은(단일 제제 또는 별도의 제제로서) 또는 다른 약물 요법 또는 치료 양식과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 병용 요법은 단일 주기 또는 치료 과정 동안 2개 이상의 약제의 투여를 계획한다.
- [0470] 개시된 화합물의 투여는 치료제에 대한 임의의 투여 모드를 통해서 달성될 수 있다. 이러한 방식들에는 전신 또는 국소 투여, 가령, 경구, 비강, 비경구, 경피, 피하, 질, 볼, 직장 또는 국소 투여 방식들이 포함된다.
- [0471] 의도된 투여 모드에 따라서, 개시된 조성물은, 때로는 단위 투약량으로 기존의 의약 관행과 일치하는, 예를 들어, 주사제, 정제, 좌제, 환약, 시간-방출 캡슐, 엘릭서, 팅크제, 에멀전, 시럽, 분말, 액체, 현탁액 등과 같은 고체, 반고체 또는 액체 투약 형태일 수 있다. 유사하게, 이들은 또한 정맥내 (볼루스 및 주입 모두), 복강내, 피하 또는 근육내 형태로 투여될 수 있으며, 사용형태 모두는 제약 분야의 숙련된 기술자들에게 널리 공지되어 있다.
- [0472] 예시적인 약제학적 조성물은 본 출원의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대 하기를 포함하는 정제 및 젤라틴 캡슐이다: a) 희석제, 예를 정제수, 트리글리세라이드 오일, 예컨대 수소화 또는 부분 수소화 식물성 오일 또는 이들의 혼합물, 옥수수유, 올리브유, 해바라기유, 잇꽃유, 어유, 예컨대 EPA 또는 DHA, 또는 이들의 에스테르 또는 트리글리세라이드 또는 이들의 혼합물, 오메가-3 지방산 또는 이들의 유도체, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스, 나트륨, 사카린, 글루코스 및/또는 글리신; b) 윤활제, 예를 실리카, 활석, 스테아르산, 그 마그네슘 또는 칼슘 염, 나트륨 올레이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 나트륨 클로라이드 및/또는 폴리에틸렌 글리콜; 정제에 있어서는 또한 하기를 포함한다; c) 결합제, 예를 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 마그네슘 카르보네이트, 천연당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 고무, 예컨대 아카시아, 트래거캔스 또는 나트륨 알기네이트, 왁스 및/또는 폴리비닐피롤리돈, 필요한 경우 하기를 포함한다; d) 붕해제, 예를 전분, 한천, 메틸 셀룰로스, 벤토나이트, 잔탄 고무, 알긴산 또는 그 나트륨 염, 또는 거품형성 혼합물; e) 흡착제, 착색제, 풍미제 및 감미제; f) 유화제 또는 분산제, 예컨대 Tween 80, 라브라솔(Labrasol), HPMC, DOSS, 카프로일 909, 라브라팍, 라브라필, 페세올, 트랜스쿠틀, 캅물 MCM, 캅물 PG-12, 캅텍스 355, 겔루시르, 비타민 E TGPS 또는 다른 허용 가능한 유화제; 및/또는 g) 화합물의 흡수를 증강시키는 제제, 예컨대 사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-사이클로덱스트린, PEG400, 및 PEG200.
- [0473] 액체, 특히 주사제 조성물은, 예를 들어 용해, 분산 등에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물은 약제학적으로 허용가능한 용매 예컨대, 예를 들면, 물, 염수, 수성 텍스트로오스, 글리세롤, 에탄올, 등에서 용해되거나 또는 이들과 혼합되어 그렇게 함으로써 주사가능 등장의 용액 또는 현탁액을 형성한다. 개시된 화합물을 용해시키기 위하여 단백질, 가령, 알부민, 유미미립 입자, 또는 혈청 단백질이 사용될 수 있다.
- [0474] 개시된 화합물들은 또한 지방 유탕액 또는 현탁액으로부터 제조될 수 있는 좌제로서; 폴리알킬렌 글리콜, 가령, 프로필렌 글리콜을 담체로서 사용하여 제제화될 수 있다.
- [0475] 피하, 근육내 또는 정맥내 주사 및 주입을 위하여 비경구 주사 투여가 일반적으로 사용된다. 주사제는 주사 전 액체에 용해시키기에 적합한 전형적인 형태들로, 액체 용액 또는 현탁액으로서 또는 고체 형태들로서 제조될 수 있다.
- [0476] 본 출원의 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 부형제, 희석제 또는 계면활성제를 더 포함할 수 있다.

- [0477] 개시된 화합물을 이용하는 투약 요법은 환자의 유형, 중, 연령, 체중, 성별 및 의학적 병태; 치료될 병태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 또는 간 기능; 및 사용되는 특정 개시 화합물을 비롯한 다양한 요인들에 따라 선택된다. 해당 분야의 통상의 기술을 가진 의사 또는 수의사는 병태의 진행을 예방, 대응 또는 저지하는데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하여 처방할 수 있다.
- [0478] 명시된 효과를 위해 사용될 때 개시된 화합물의 유효 투여량은 병태를 치료함에 필요한 바에 따라 약 0.5mg 내지 약 5000mg의 개시된 화합물 범위이다. 생체내 또는 시험관내 용도의 조성물은 개시된 화합물을 약 0.5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500, 또는 5000mg, 또는, 용량 목록에서 하나의 용량 내지 또다른 용량 범위로 내포할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 조성물은 잘라질 수 있는 정제의 형태이다.
- [0479] **실시예**
- [0480] 본 명세서의 내용은 하기 실시예 및 합성 도식으로 추가로 설명되며, 이 설명내용들은 본 출원내용을 본 명세서에 기재된 특정 절차들의 범위 또는 사상으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 실시예는 특정 구체예들을 설명하기 위해 제공되며 이 구체예들에 의해 본 출원의 범위에 어떠한 제한을 하고자 하는 것이 아님이 이해되어야 한다. 첨부된 청구범위에 기재된 본 발명의 내용 및/또는 범위로부터 벗어나지 않고 해당 분야의 숙련된 기술자들에게 이해될 수 있는 다양한 다른 구체예들, 변형들, 및 이의 균등예들이 대안이 될 수 있음을 또한 이해하여야 할 것이다.
- [0481] **분석 방법, 재료, 및 기기조작**
- [0482] 달리 언급되지 않는 한, 시약 및 용매는 상업적 공급사로부터 입수된 바와 같이 사용되었다. 양성자 핵자기 공명(NMR) 스펙트럼은 300 또는 400 MHz에서 브루커 또는 바리안 분광기 상에서 얻어졌다. 스펙트럼은 ppm( $\delta$ )으로 주어지고 커플링 상수, J는 헤르츠로 기록된다. 테트라메틸실란(TMS)이 내부 기준으로 사용되었다. 질량 스펙트럼은 Waters ZQ 싱글 쿼드 질량 분광계 (이온 트랩 (ESI))를 사용하여 수집되었다. 순도 및 저해상도 질량 스펙트럼 데이터는 Acquity Photo Diode Array Detector(Aquity 광 다이오드 배열 검출기), Acquity Evaporative Light Scattering Detector(ELSD: Acquity 증발 광 스캐터 검출기), Waters ZQ Mass Spectrometer(Waters ZQ 질량 분석계)와 함께 있는 Waters Acquity i-클래스 초고성능 액체 크로마토그래피(UPLC) 시스템을 사용하여 측정되었다. Waters MassLynx 4.1 소프트웨어와 UV 파장 220 nm, ELSD 및 ESI를 특징으로 하는 순도를 사용하여 데이터를 획득했다. 칼럼: Acquity UPLC BEH C18 1.7 $\mu$ m 2.1 $\times$ 50mm; 용량 0.6 mL/분; 용매 A(95/5/0.1 10mM 암모늄 포르메이트/아세트오니트릴/포름산), 용매 B (95/5/0.09 아세트오니트릴/물/포름산); 구배: 0 내지 2분의 5-100% B, 2.2분까지 100% B 유지하고, 그런 다음 2.21분에서 5% B 유지. 예비 HPLC 정제는 표준 용매 구배 프로그램을 사용하여 254nm 또는 220nm에서 Waters SunFire C18 OBD Prep 칼럼, 100Å, 5 $\mu$ m, 19mm x 50mm, Waters XBridge BEH C18 OBD Prep 칼럼, UV 검출과 함께 130Å, 5 $\mu$ m, 19mm x 50mm(Waters 2489 UV/998 PDA), Waters SunFire C18 OBD Prep 칼럼, 100Å, 5 $\mu$ m, 19mm x 150mm, Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD Prep 칼럼, 130Å, 5 $\mu$ m, 19mm x 150 mm, 또는 Waters XSelect CSH C18 OBD Prep 칼럼, 130Å, 5 $\mu$ m, 19mm x 150mm상에서 시행되었다(아래에서 지정된 HPLC 방법 1-8 참조). 분취 키랄 HPLC 정제는 Phenomenex Lux 5u 셀룰로오스-4 칼럼, AXIA Packed 250mm x 21.2mm, 5 $\mu$ m 또는 Daicel CHIRALPAK® IC 20 x 250mm, 5 $\mu$ m 칼럼을 사용하여 시행되었다. 화합물의 분석 특성화에 사용된 기술 사양은 LCMS 방법 1(중간체의 조제) 또는 LCMS 방법 2에 자세히 나와 있다.
- [0483] 분취 HPLC 수성 방법 1(ESI, 6 분 방법):
- [0484] 기기: HPLC: Waters 2545 2원 구배 모듈. MS: Waters 3100/ZQ 질량 검출기UV:Waters 2489 UV/998 PDA.
- [0485] 조건: 이동상 A: 0.1% 포름산 함유 물; 이동상 B: 0.1% 포름산 함유 아세트오니트릴
- [0486] 칼럼: Waters SunFire C18 OBD Prep 칼럼, 100Å, 5 $\mu$ m, 19mm $\times$ 50mm.
- [0487] 컬럼 온도: 주위
- [0488] LC 구배: 0.9 분 동안 0% B를 유지한 다음, 0.01 분 동안 0% 내지 5% 유지한 다음; 3.84 분 동안 5% 내지 35%; 0.01 분 동안 35% 내지 100%; 0.74 분 동안 100%에서 유지한 다음, 0.01 분 동안 100% 내지 0% 유지; 0.49 분 동안 0%에서 유지한다.
- [0489] LC 유속: 칼럼 희석에서 23 mL/분 바이너리 펌프, 2 mL/분 아세트오니트릴

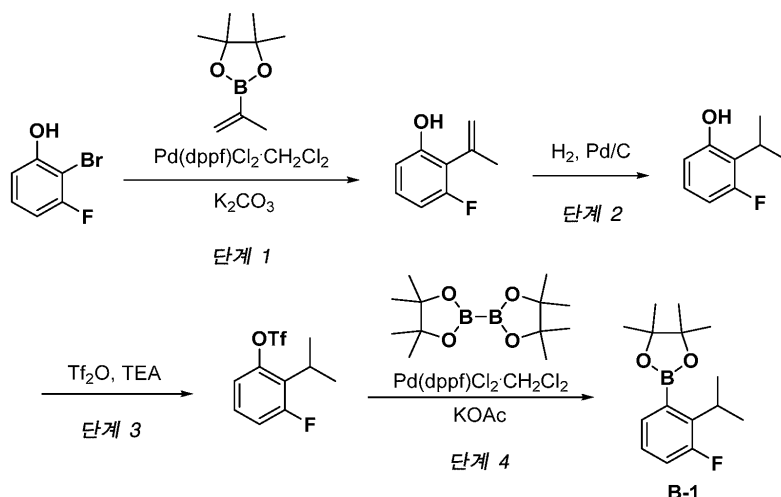
- [0490] UV 파장: 220nm 및 254nm
- [0491] 이온화 모드: ESI 양성/음성
- [0492] 분취 HPLC 수성 방법 2(ESI, 6 분 방법):
- [0493] 기기: HPLC: Waters 2545 2원 구매 모듈. MS: Waters 3100/ZQ 질량 검출기UV:Waters 2489 UV/998 PDA.
- [0494] 조건: 이동상 A: 0.1% 수산화암모늄 함유 물; 이동상 B: 0.1% 수산화암모늄 함유 아세트니트릴
- [0495] 칼럼: Waters XBridge BEH C18 OBD Prep 칼럼, 130Å, 5μm, 19mm×50mm
- [0496] 컬럼 온도: 주위
- [0497] LC 구매: 0.9 분 동안 0% B를 유지한 다음, 0.01 분 동안 0% 내지 5% 유지한 다음; 3.84 분 동안 5% 내지 35%; 0.01 분 동안 35% 내지 100%; 0.74 분 동안 100%에서 유지한 다음, 0.01 분 동안 100% 내지 0% 유지; 0.49 분 동안 0%에서 유지한다.
- [0498] LC 유속: 칼럼 회석에서 23 mL/분 바이너리 펌프, 2 mL/분 아세트니트릴
- [0499] UV 파장: 220nm 및 254nm
- [0500] 이온화 모드: ESI 양성/음성
- [0501] 분취 HPLC 극성 방법 3(ESI, 6분 방법):
- [0502] 기기: HPLC:Waters 2545 2원 구매 모듈. MS: Waters 3100/ZQ 질량 검출기UV:Waters 2489 UV/998 PDA.
- [0503] 조건: 이동상 A: 0.1% 포름산 함유 물; 이동상 B: 0.1% 포름산 함유 아세트니트릴
- [0504] 칼럼: Waters SunFire C18 OBD Prep 칼럼, 100Å, 5μm, 19mm×50mm.
- [0505] 컬럼 온도: 주위 온도
- [0506] LC 구매: 0.9분 동안 15%, 이어서 0.01분 동안 15% 내지 25%, 이어서 3.84분 동안 25% 내지 65%; 0.01분 동안 65% 내지 100%; 0.74분 동안 100%에서 유지한 다음, 0.01분에서 100% 내지 0% 유지; 0.49분 동안 0%에서 유지한다.
- [0507] LC 유속: 칼럼 회석에서 23 mL/분 바이너리 펌프, 2 mL/분 아세트니트릴
- [0508] UV 파장: 220nm 및 254nm
- [0509] 이온화 모드: ESI 양성/음성
- [0510] 분취 HPLC 극성 방법 4(ESI, 6분 방법):
- [0511] 기기: HPLC: Waters 2545 2원 구매 모듈.MS:Waters 3100/ZQ 질량 검출기UV:Waters 2489 UV/998 PDA.
- [0512] 조건: 이동상 A: 0.1% 수산화암모늄 함유 물; 이동상 B: 0.1% 수산화암모늄 함유 아세트니트릴
- [0513] 칼럼: Waters XBridge BEH C18 OBD Prep 칼럼, 130Å, 5μm, 19mm×50mm
- [0514] 컬럼 온도: 주위 온도
- [0515] LC 구매: 0.9분 동안 15% B를 유지한 다음, 0.01분 동안 15% 내지 25% 유지한 다음; 3.84분 동안 25% 내지 65%; 0.01분 동안 65 내지 100% 내지 100%; 0.74분 동안 100%에서 유지한 다음, 0.01분 동안 100% 내지 0% 유지; 0.49분 동안 0%에서 유지한다.
- [0516] LC 유속: 칼럼 회석에서 23 mL/분 바이너리 펌프, 2 mL/분 아세트니트릴
- [0517] UV 파장: 220nm 및 254nm
- [0518] 이온화 모드: ESI 양성/음성
- [0519] 분취 HPLC 일반적 방법 5(ESI, 6분 방법):
- [0520] 기기: HPLC: Waters 2545 2원 구매 모듈. MS: Waters 3100/ZQ 질량 검출기UV:Waters 2489 UV/998 PDA.

- [0521] 조건: 이동상 A: 0.1% 포름산 함유 물; 이동상 B: 0.1% 포름산 함유 아세토니트릴
- [0522] 칼럼: Waters SunFire C18 OBD Prep 칼럼, 100 Å, 5 $\mu$ m, 19mm×50mm.
- [0523] 컬럼 온도: 주위 온도
- [0524] LC 구배: 0.9분 동안 35% B를 유지한 다음, 0.01 분 동안 35% 내지 45% 유지한 다음; 3.84 분 동안 45% 내지 85%; 0.01 분 동안 85 내지 100% 내지 100%; 0.74 분 동안 100%에서 유지한 다음, 0.01 분 동안 100% 내지 0% 유지; 0.49 분 동안 0%에서 유지한다.
- [0525] LC 유속: 칼럼 회석에서 23 mL/분 바이너리 펌프, 2 mL/분 아세토니트릴
- [0526] UV 파장: 220nm 및 254nm
- [0527] 이온화 모드: ESI 양성/음성
- [0528] 분취 HPLC 일반적 방법 6(ESI, 6분 방법):
- [0529] 기기: HPLC:Waters 2545 2원 구매 모듈. MS: Waters 3100/ZQ 질량 검출기UV:Waters 2489 UV/998 PDA.
- [0530] 조건: 이동상 A: 0.1% 수산화암모늄 함유 물; 이동상 B: 0.1% 수산화암모늄 함유 아세토니트릴
- [0531] 칼럼: Waters XBridge BEH C18 OBD Prep 칼럼, 130 Å, 5 $\mu$ m, 19mm×50mm
- [0532] 컬럼 온도: 주위 온도
- [0533] LC 구배: 0.9 분 동안 35% B를 유지한 다음, 0.01 분 동안 35% 내지 45% 유지한 다음; 3.84 분 동안 45% 내지 85%; 0.01 분 동안 85 내지 100% 내지 100%; 0.74 분 동안 100%에서 유지한 다음, 0.01 분 동안 100% 내지 0% 유지; 0.49 분 동안 0%에서 유지한다.
- [0534] LC 유속: 칼럼 회석에서 23 mL/분 바이너리 펌프, 2 mL/분 아세토니트릴
- [0535] UV 파장: 220nm 및 254nm
- [0536] 이온화 모드: ESI 양성/음성
- [0537] 분취 HPLC 무극성 방법 7(ESI, 6분 방법):
- [0538] 기기: HPLC:Waters 2545 2원 구매 모듈. MS: Waters 3100/ZQ 질량 검출기UV: Waters 2489 UV/998 PDA.
- [0539] 조건: 이동상 A: 0.1% 포름산 함유 물; 이동상 B: 0.1% 포름산 함유 아세토니트릴
- [0540] 칼럼: Waters SunFire C18 OBD Prep 칼럼, 100 Å, 5 $\mu$ m, 19mm×50mm.
- [0541] 컬럼 온도: 주위 온도
- [0542] LC 구배: 0.9분 동안 50% B를 유지한 다음, 0.01분에 50% 내지 60% 유지한다. 3.84분 동안 60% 내지 100%; 그런 다음 0.75분 동안 100%로 유지한 다음, 0.01분 동안 100% 내지 0% 유지하며; 0.49분 동안 0%에서 유지한다.
- [0543] LC 유속: 칼럼 회석에서 23 mL/분 바이너리 펌프, 2 mL/분 아세토니트릴
- [0544] UV 파장: 220nm 및 254nm
- [0545] 이온화 모드: ESI 양성/음성
- [0546] 분취 HPLC 무극성 방법 8(ESI, 6분 방법):
- [0547] 기기: HPLC: Waters 2545 2원 구매 모듈. MS: Waters 3100/ZQ 질량 검출기UV:Waters 2489 UV/998 PDA.
- [0548] 조건: 이동상 A: 0.1% 수산화암모늄 함유 물; 이동상 B: 0.1% 수산화암모늄 함유 아세토니트릴
- [0549] 칼럼: Waters XBridge BEH C18 OBD Prep 칼럼, 130 Å, 5 $\mu$ m, 19mm×50mm
- [0550] 컬럼 온도: 주위 온도
- [0551] LC 구배: 0.9분 동안 50% B를 유지한 다음, 0.01분에 50% 내지 60% 유지한다. 3.84분 동안 60% 내지 100%; 그런 다음 0.75분 동안 100%로 유지한 다음, 0.01분 동안 100% 내지 0% 유지하며; 0.49분 동안 0%에서 유지한다.

- [0552] LC 유속: 칼럼 회석에서 23 mL/분 바이너리 펌프, 2 mL/분 아세트니트릴
- [0553] UV 파장: 220nm 및 254nm
- [0554] 이온화 모드: ESI 양성/음성
- [0555] LCMS 방법 1 (ESI, 2.5분 방법):
- [0556] 기기: MS: Waters ZQ 질량 검출기, HPLC: 워터스 액퀴티 바이너리 솔벤트 매니저(Waters Acquity Binary Solvent Manager); UV: Waters Acquity PDA; LSD: Waters Acquity ELSD
- [0557] 조건: 이동상 A: 10mM 폼산암모늄 중 0.1% 폼산과 함께 95% 물/5% 아세트나이트릴; 이동상 B:0.09% 폼산과 함께 95% 아세트나이트릴/5% 물
- [0558] 칼럼: Waters Acquity UPLC BEH C18, 1.7  $\mu$ m, 2.1 $\times$ 50mm
- [0559] 컬럼 온도: 35 $^{\circ}$ C
- [0560] LC 구배: 2.0분에 걸쳐 5-100% B, 2.2분까지 유지 100% B
- [0561] LC 유속: 0.6 mL/분
- [0562] UV 파장: 220 nm
- [0563] 이온화 모드: ESI 양성/음성
- [0564] LCMS 방법 2 (ESI, 2.5분 방법):
- [0565] 기기: MS: Waters ZQ 질량 검출기, HPLC:워터스 액퀴티 바이너리 솔벤트 매니저(Waters Acquity Binary Solvent Manager); UV: Waters Acquity PDA; ELSD: Waters Acquity ELSD
- [0566] 조건: 이동상 A:0.1% 포름산 함유 95% 물/5% 아세트니트릴; 이동상 B:0.085% 폼산과 함께 95% 아세트나이트릴 /5% 물
- [0567] 칼럼: Waters Acquity UPLC CSH C18, 1.7  $\mu$ m, 2.1 $\times$ 50mm
- [0568] 컬럼 온도: 35 $^{\circ}$ C
- [0569] LC 구배: 2.0분에 걸쳐 5-100% B, 2.2분까지 유지 100% B
- [0570] LC 유속: 0.6 mL/분
- [0571] UV 파장: 220 nm
- [0572] 이온화 모드: ESI 양성/음성
- [0573] 하기 실시예 및 본 명세서의 다른 부분에서 사용되는 약어들은 다음과 같다:
- |        |       |                |
|--------|-------|----------------|
| [0574] | CDI   | 1,1'-카르보닐디이미다졸 |
| [0575] | DCE   | 1,2-디클로로에탄     |
| [0576] | DCM   | 디클로로메탄         |
| [0577] | DIEA  | N,N-디이소프로필에틸아민 |
| [0578] | DMF   | N,N-디메틸포름아미드   |
| [0579] | DMSO  | 디메틸설폭시드        |
| [0580] | dppf  | 비스(디페닐포스피노)페로센 |
| [0581] | ESI   | 전기분무 이온화       |
| [0582] | EtOAc | 에틸 아세테이트       |
| [0583] | EtOH  | 에탄올            |
| [0584] | h     | 시간             |

[0585]	HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1 <i>H</i> -1,3-트리아졸로[4,5- <i>b</i> ]피리디늄 3-옥사이드(oxid) 헥사플루오로포스페이트
[0586]	HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0587]	HCl	염화수소
[0588]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0589]	<i>i</i> -PrOH	이소프로필 알코올
[0590]	LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광법
[0591]	Me4tButylXPhos	2-디- <i>tert</i> -부틸포스피노-3,4,5,6-테트라메틸-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐
[0592]	<b>MeOH 메탄올</b>	
[0593]	min	분
[0594]	MS	질량 분광법
[0595]	NaOH	수산화나트륨
[0596]	PdAMPHOS	디클로로비스{[4-( <i>N,N</i> -디메틸아미노)페닐]디- <i>t</i> -부틸포스피노}팔라듐(II)
[0597]	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(디벤질리덴아세톤)디팔라듐
[0598]	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄 함유 복합체
[0599]	PE	석유 에테르
[0600]	R <sub>f</sub>	체류 인자
[0601]	R <sub>t</sub>	체류 시간
[0602]	RuPhos	2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시바이페닐
[0603]	RuPhos	전구축매 클로로-(2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II)-메틸- <i>t</i> -부틸 에테르 부가물
[0604]	RuPhos Pd G3	(2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트
[0605]	<i>t</i> BuXPhos Pd G3	[(2-디- <i>tert</i> -부틸포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)] 팔라듐(II) 메탄설포네이트
[0606]	<i>t</i> BuXPhos	2-디- <i>tert</i> -부틸포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐
[0607]	THF	테트라하이드로푸란
[0608]	TFA	트리플루오로아세트산
[0609]	Xantphos	4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐
[0610]	Xphos	2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐
[0611]	XPhosPd G1	(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐]팔라듐(II) 클로라이드
[0612]	XPhos Pd G2	클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)

[0613] 실시예 1: 중간체 B-1, 2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란



[0614]

[0615] 단계 1. 3-플루오로-2-(프로프-1-엔-2-일)페놀

[0616] 2-브로모-3-플루오로페놀의 혼합물 (2g, 10.47mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (1.95g, 11.60mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (858mg, 1.05mmol), 탄산칼륨(2.90g, 21.00mmol), 물(4 mL) 및 1,4-디옥산(20 mL)을 질소 분위기 하에서 60℃에서 16시간 동안 교반된다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/PE (1:2)로 용리됨)로 정제하여 500mg (31%)의 3-플루오로-2-(프로프-1-엔-2-일)페놀을 연갈색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 153 [M+H]<sup>+</sup>.

[0617] 단계 2. 3-플루오로-2-이소프로필페놀

[0618] MeOH (20 mL) 중 탄소 (10 중량%, 500mg) 상에서의 팔라듐 및 3-플루오로-2-(프로프-1-엔-2-일)페놀 (500mg, 3.29mmol)을 함유하는 플라스크를 배기시키고, 그리고 수소로 3회 재-충진하고, 그리고 이후 수소로 충전하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 여과하고 농축시켜 500mg (99%)의 3-플루오로-2-이소프로필페놀을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 155 [M+H]<sup>+</sup>.

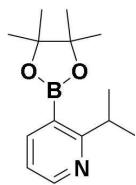
[0619] 단계 3. 3-플루오로-2-이소프로필페닐 트리플루오로메탄설포네이트

[0620] 0℃에서 DCM(8 mL) 중의 3-플루오로-2-(프로판-2-일)페놀 (500mg, 3.24mmol) 및 트리에틸아민 (394mg, 3.89mmol)의 용액을 트리플루오로메탄설포닉산 무수물 (1g, 3.55mmol)로 적가하여 처리하였다. 수득한 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고, 이어서 DCM (2×20 mL)으로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 염수 (10 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 진공 하에서 여과하고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1-10% EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 정제하여 570mg (61%)의 3-플루오로-2-이소프로필페닐 트리플루오로메탄설포네이트를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.52-7.43 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.90 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[0621] 단계 4. 2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[0622] 3-플루오로-2-(프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트 (550mg, 1.92 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란 (977mg, 3.85mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (155mg, 0.19mmol), 아세트산칼륨 (377mg, 3.84mmol) 및 1,4-디옥산(20 mL)의 혼합물을 질소 분위기 하에서 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 주위온도까지 냉각시키고, 진공하에 농축시키고, EtOAc/PE (1/100-1/10)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 400mg(79%)의 2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 수득하였다. MS(ESI) *m/z* 265 [M+H]<sup>+</sup>.

[0623] 중간체 B-2. 2-이소프로필-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘

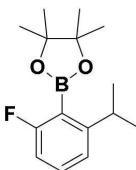


**B-2**

[0624]

[0625] 2-브로모-3-플루오로페닐을 2-브로모피리딘-3-올로 치환하여, 실시예 1에 따라 2-이소프로필-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘을 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  248  $[M+H]^+$ .

[0626] 중간체 B-3. 2-(2-플루오로-6-이소프로필페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란

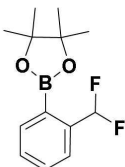


**B-3**

[0627]

[0628] 실시예 1에 대해 개술된 절차에 따라 2-(2-플루오로-6-이소프로필페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란을 2-브로모-6-플루오로페놀로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  264  $[M+H]^+$

[0629] 중간체 B-4. 2-(2-(디플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란

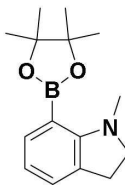


**B-4**

[0630]

[0631] 2-(2-(디플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란은 실시예 1의 단계 4에 따라 1-브로모-2-(디플루오로메틸)벤젠으로부터 조제되었다. 분취-TLC(2% EtOAc/PE로 용리함)를 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  254.1  $[M+H]^+$

[0632] 중간체 B-5. 1-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)인돌린

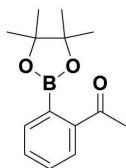


**B-5**

[0633]

[0634] 실시예 1의 단계 4에 뒤이어 7-브로모인돌린으로부터 1-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)인돌린을 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  259.1  $[M+H]^+$

[0635] 중간체 B-6. 1-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄-1-온

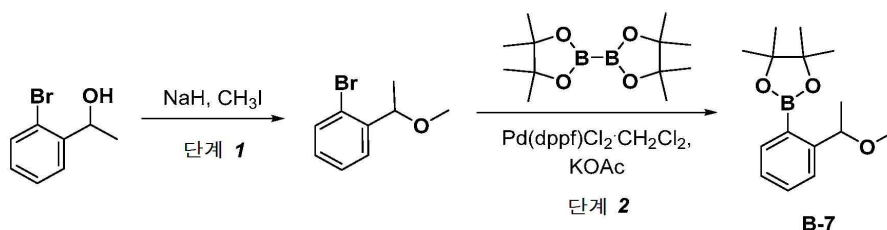


B-6

[0636]

[0637] 실시예 1의 단계 4에 따라 1-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄-1-온을 1-(2-브로모페닐)에탄-1-온으로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  246.8  $[M+H]^+$

[0638] 중간체 B-7. 2-(2-(1-메톡시에틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란



[0639]

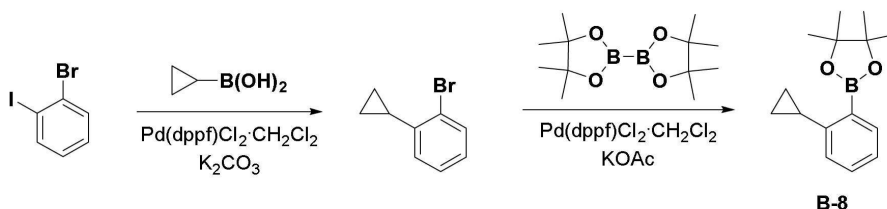
[0640] 단계 1. 1-브로모-2-(1-메톡시에틸)벤젠

[0641] 1-브로모-2-(1-메톡시에틸)벤젠은 실시예 9에서의 상태에 뒤이어 1-(2-브로모페닐)에탄-1-올로부터 조제되었다. MS (ESI)  $m/z$  214.0, 215.9  $[M+H]^+$ .

[0642] 단계 2. 2-(2-(1-메톡시에틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[0643] 2-(2-(1-메톡시에틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란은 실시예 1의 단계 4에 뒤이어 1-브로모-2-(1-메톡시에틸)벤젠으로부터 조제되었다. MS (ESI)  $m/z$  262.1  $[M+H]^+$ .

[0644] 중간체 B-8. 2-(2-사이클로프로필페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란



[0645]

[0646] 단계 1. 1-브로모-2-사이클로프로필벤젠

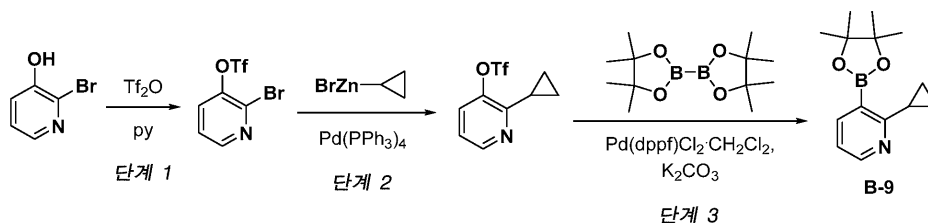
[0647] 1-브로모-2-아이오도벤젠 및 사이클로프로필붕산을 사용하여, 실시예 1의 단계 1에 따라 1-브로모-2-사이클로프로필벤젠을 합성하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.53-7.49 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.06-6.93 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.01-0.96 (m, 2H), 0.68-0.53 (m, 2H).

[0648] 단계 2. 2-(2-사이클로프로필페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[0649] 1-브로모-2-사이클로프로필벤젠 (11.00g, 55.82mmol),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (4.56g, 5.58mmol), 아세트산칼륨 (16.43g, 167.45mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (17.01g, 66.98mmol) 및 1,4-디옥산(500 mL)의 혼합물을 질소 분위기 하에서 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 EtOAc (3×200 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0% 내지 0.1% EtOAc/PE로 용리함)로 정제하고, 그 생성물을  $C_{18}$ -역상 실리카겔 크로마토그래피(5% 내지 100% 아세토니트릴/수성 수소화나트륨  $CO_3$  용액(10mmol)을 용리함)로 추가로 정제하였다. 이 결과

황색 오일로서 6.1g(44%)의 2-(2-사이클로프로필페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란이 수득되었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.70-7.63 (m, 1H), 7.37-7.19 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 1H), 6.91-6.81 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 1.38-1.35 (m, 12H), 1.00-0.89 (m, 2H), 0.72-0.60 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z$  244.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0650] **중간체 B-9. 2-사이클로프로필-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘**



[0651]

[0652] 단계 1. 2-브로모피리딘-3-일 트리플루오로메탄설포네이트

[0653] 0℃에서 2-브로모피리딘-3-일 (25g, 143.68mmol) 및 피리딘(145 mL)의 혼합물을 트리플루오로메탄설포닉산 무수물 (24.2 mL, 143.24mmol)을 적가함으로써 처리하여 수득한 용액을 밤새 주위 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 용액(500 mL)에 붓고, 이어서 DCM(200 mL)으로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 감압(-0.2 MPa) 하에서 진공 증류에 의해 정제하였다. 130℃에서 분획을 수집하여 25g(57%)의 2-브로모피리딘-3-일 트리플루오로메탄설포네이트를 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  304.9, 306.9  $[\text{M}]^+$ .

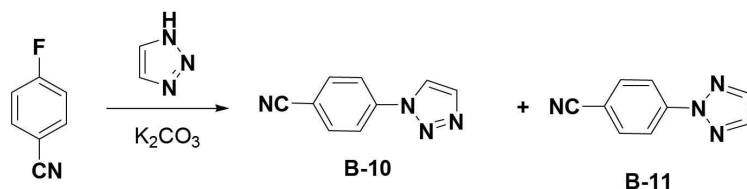
[0654] 단계 2. 2-사이클로프로필피리딘-3-일 트리플루오로메탄설포네이트

[0655] 질소 하에서, 2-브로모피리딘-3-일 (5.0g, 16.34mmol)과 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (944mg, 0.82mmol)의 혼합물을 THF(25 mL) 중에서 브로모(사이클로프로필)아민(THF 중의 43 mL의 0.5 M 용액, 21.3mmol)으로 주위 온도에서 처리하였다. 수득한 용액을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 용액(100 mL)에 붓고, EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(5% EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 1.9g(44%)의 2-사이클로프로필피리딘-3-일 트리플루오로메탄설포네이트를 무색의 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  267.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0656] 단계 3: 2-사이클로프로필-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

[0657] 질소 하에서, 2-사이클로프로필피리딘-3-일 트리플루오로메탄설포네이트 (5g, 18.71mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (5.71g, 22.49mmol), 탄산칼륨 (5.25g, 37.99mmol) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.56g, 1.91mmol)의 혼합물을 1,4-디옥산(80 mL) 중에서 100℃에서 20시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (250 mL)에 붓고, 염수 (100 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 여과 및 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0-15% EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 처음으로 정제한 다음, C<sub>18</sub>-역상 실리카겔 크로마토그래피(0% 내지 35% 아세토니트릴/10mmol 수성 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 용액으로 용리함)로 3g(65%)의 2-사이클로프로필-3-(테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘을 갈색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.46-8.44 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 2.84-2.89 (m, 1H), 1.36 (s, 12H), 1.11-1.07 (m, 2H), 0.98-0.95 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z$  164.2  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}]^+$ .

[0658] **실시예 2: 중간체 B-10.4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조니트릴 및 중간체 B-11.4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴**



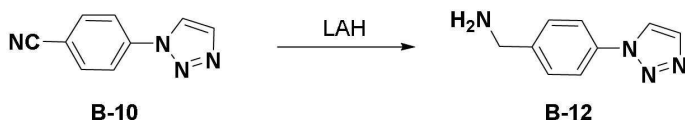
[0659]

[0660] 4-플루오로벤조니트릴 (20g, 165.14mmol), 1H-1,2,3-트리아졸 (13g, 188.23 mmol) 및 탄산칼륨(46g, 332.83mmol)의 혼합물을 DMF(50 mL) 중에서 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, 이후 EtOAc (3×50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이드 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (3:1 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 10g(36%)의 4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조니트릴을 백색 고형물로서 그리고 9g(32%)의 4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴을 백색 고형물로서 수득하였다.

[0661] 중간체 B-10, 4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조니트릴 ( $R_f = 0.2$  (50% EtOAc/PE 중)):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24 (s, 2H), 8.22–8.16 (m, 2H), 8.09–8.00 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z$  171  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0662] 중간체 B-11, 4-(2*H*,1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴 ( $R_f = 0.8$  (50% EtOAc/PE 중)):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.00 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.25-8.05 (m, 4H), 8.04 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H). MS (ESI)  $m/z$  171  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

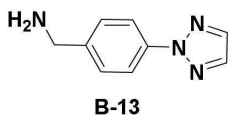
[0663] 실시예 3: 중간체 B-12. (4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)메탄아민



[0664]

[0665] 0℃에서 THF(20 mL) 중의 중간체 **B-10** (8g, 47.01mmol)의 용액을 리튬 수소화알루미늄 (5.7g, 150.20mmol)으로 배치식으로 처리하였다. 일단 첨가가 완료되면, 수득한 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 황산나트륨 10 수화물(decahydrate)을 첨가하여 켄칭시켰다. 수득한 혼합물을 여과하고, 진공하에 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피 (10:1 DCM/MeOH로 용리함)로 정제하여 [4-(1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]메탄아민 (7.5g, 백색 고형물, 92%)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  175  $[M+H]^+$ .

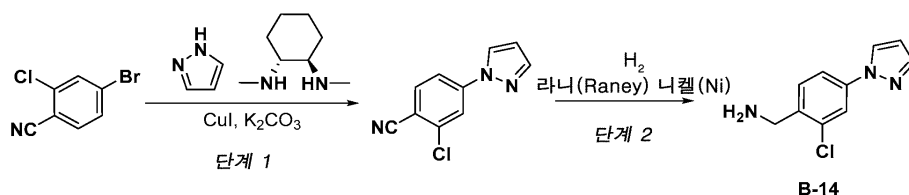
[0666] 중간체 B-13. (4-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄아민



[0667]

[0668] (4-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)메탄아민은 실시예 3에 따라서 4-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)벤조니트릴로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  175  $[M+H]^+$ .

[0669] 실시예 4: 중간체 B-14. (2-클로로-4-(1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민



[0670]

[0671] 단계 1. 2-클로로-4-(1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

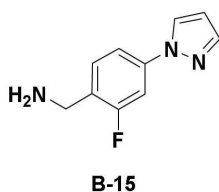
[0672] 질소 분위기하에 4-브로모-2-클로로벤조니트릴 (4.3g, 19.86mmol), 1*H*-피라졸 (2g, 29.38mmol), 요오드화 구리 (I) (760mg, 3.99mmol), 트랜스-*N,N'*-디메틸사이클로헥사-1,2-디아민 (1.2g, 8.44mmol), 탄산칼륨 (5.5g,

39.79mmol) 및 1,4-디옥산(30 mL)을 두었다. 수득한 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 그리고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 3g(74%)의 2-클로로-4-(1H-피라졸-1-일)벤조니트릴을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  204  $[M+H]^+$ .

[0673] 단계 2. (2-클로로-4-(1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민

[0674] 2-클로로-4-(1H-피라졸-1-일)벤조니트릴(3g, 14.73mmol), 레이니(Raney) 니켈(3g) 및 MeOH(40 mL)의 혼합물을 배기시키고 수소로 다시 채우기를 여러 번 한 다음, 수소로 충전하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 여과하고 농축시켜 1g (33%)의 [2-클로로-4-(1H-피라졸-1-일)페닐]메탄아민을 녹색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  208  $[M+H]^+$ .

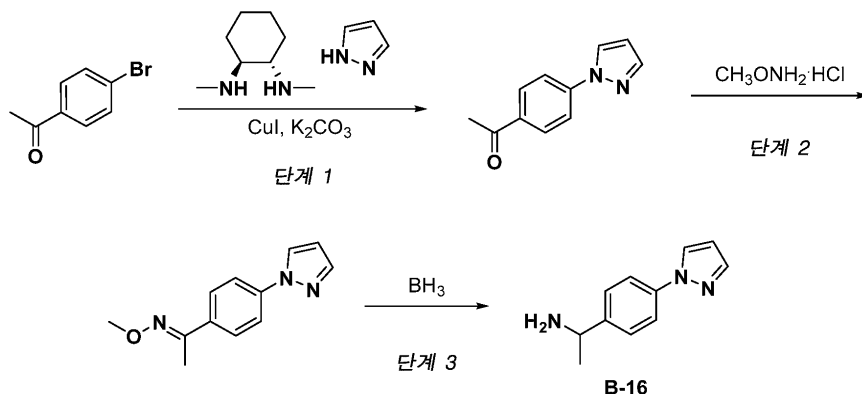
[0675] **중간체 B-15. (2-플루오로-4-(1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민**



[0676]

[0677] (2-플루오로-4-(1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민을 실시예 4에 따라서 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  192  $[M+H]^+$ .

[0678] **실시예 5: 중간체 B-16. 1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에탄-1-아민**



[0679]

[0680] 단계 1. 1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에탄-1-온

[0681] 실시예 4의 단계 1에 따라 1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에탄-1-온을 1-(4-브로모페닐)에탄-1-온으로부터 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  187  $[M+H]^+$ .

[0682] 단계 2. 1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에탄-1-온 O-메틸 옥심

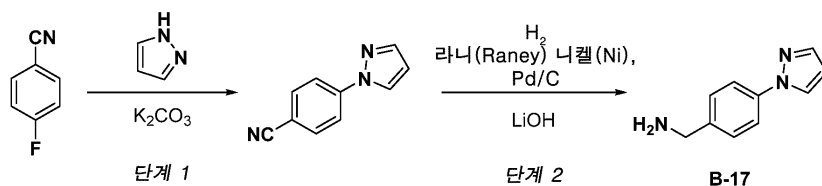
[0683] 1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에탄-1-온 (3.2g, 17.30mmol), O-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (2.14g, 25.62mmol), 아세트산(6 mL) 및 EtOH(60 mL)의 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시킨 후, 실리카겔 크로마토그래피 (1:1 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 3.0g(81%)의 1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)-메탄올 에탄-1-온 O-메틸 옥심을 백색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  216  $[M+H]^+$ .

[0684] 단계 3. 1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에탄-1-아민

[0685] 1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에탄-1-온 O-메틸 옥심(3.0g, 13.98mmol)의 혼합물을 THF 중에서 보란의 용액(1 M, 40 mL, 40mmol)으로 처리하고, 수득한 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, MeOH(20 mL)를 첨가하고 수득한 용액을 추가로 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(10:1 DCM/MeOH로 용리함)로 정제하여 2.0g(77%)의 1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에탄-1-아민

을 무색의 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  188  $[M+H]^+$ .

[0686] 실시예 6: 중간체 B-17. (4-(1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민



[0687]

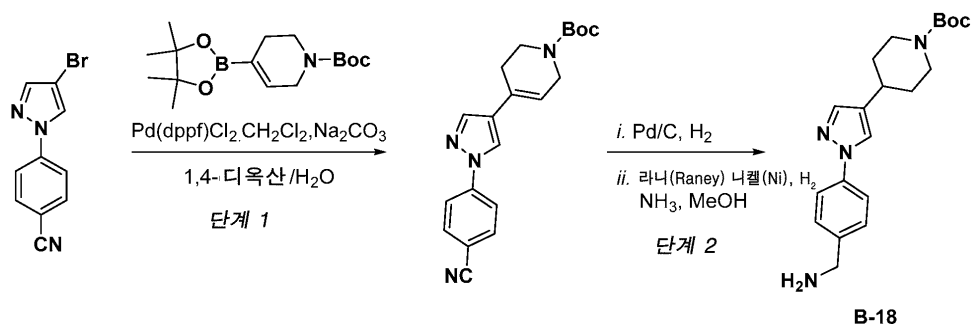
[0688] 단계 1. 4-(1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[0689] DMF(200 mL) 중 1H-피라졸 (15g, 220.34mmol), 4-플루오로벤조니트릴(27g, 222.93mmol), 탄산칼륨 (60.7g, 439.19mmol)의 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (500 mL)에 붓고, 그리고 수득된 고형물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에서 건조시켜, 30g (80%)의 4-(1H-피라졸-1-일)벤조니트릴을 얻었다. MS (ESI)  $m/z$  170  $[M+H]^+$ .

[0690] 단계 2. (4-(1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민

[0691] EtOAc (200 mL) 중 4-(1H-피라졸-1-일)벤조니트릴 (15g, 88.66mmol), 레이니 니켈(10g), 팔라듐 탄소 (10 중량 %, 1g) 및 수산화 리튬 (1g, 41.75mmol)의 용액을 배기시키고 수소로 다시 채우기를 여러 번 한 다음 수소로 충전하였다. 수득한 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고, 여과하고, 그리고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (1-10% DCM/MeOH의 구배로 용리함)로 정제하여 8g(52%)의 (4-(1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  174  $[M+H]^+$ .

[0692] 실시예 7: 중간체 B-18. tert-부틸 4-(1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피라졸-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0693]

[0694] 단계 1. tert-부틸 4-(1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-4-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

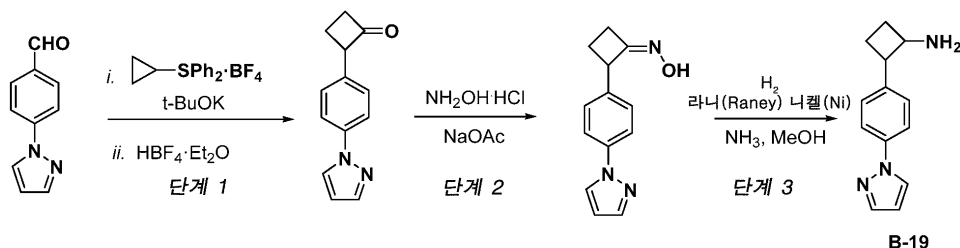
[0695] 질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 250 mL 둥근-바닥 플라스크에서, 4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴 (실시예 6의 단계 1에 따라 4-브로모-1H-피라졸로부터 조제됨) (2.4g, 9.67mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (3.59g, 11.61mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.19g, 1.46mmol), 탄산칼륨 (4g, 28.94mmol), 1,4-디옥산(70mL) 및 물(16 mL)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/2 에틸 아세테이트/석유 에테르로 용리함)로 정제하여 3.3g(97%)의 tert-부틸 4-(1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-4-일)-3,6-디 하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 갈색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  351.0  $[M+H]^+$ .

[0696] 단계 2. tert-부틸 4-(1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피라졸-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트

[0697] tert-부틸 4-(1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-4-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1g, 2.85mmol), 메탄올(100 mL) 및 탄소상 팔라듐 (10 중량% 로딩, 500mg)을 수소 분위기 하에 두었고 주위 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 메탄올(7 M, 20 mL) 및 레이니 니켈 (500mg) 중의 암모니아 용액으로 처리하고, 수소 분위기하에 두었고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반

응 혼합물을 여과하고 진공 농축시켜 0.8g(79%)의 *tert*-부틸 4-(1-(4-(아미노메틸)페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  357.2  $[M+H]^+$ .

[0698] 실시예 8: 중간체 B-19. 2-(4-(1*H*-피라졸-1-일)페닐)사이클로부탄-1-아민



[0699]

[0700] 단계 1. 2-(4-(1*H*-피라졸-1-일)페닐)사이클로부탄-1-온

[0701] THF(90 mL) 중 4-(1*H*-피라졸-1-일)벤즈알데하이드(실시예 6의 단계 1에 따라 4-플루오로벤즈알데하이드로부터 조제됨) (1.5g, 8.71mmol) 및 사이클로프로필디페닐설폰늄 테트라플루오로보레이트 (2.74g, 8.72mmol)의 용액을 0℃에서 교반하면서 칼륨 *tert*-부톡사이드 (THF 중 1M, 13 mL, 13mmol)의 용액을 적가하여 처리하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 테트라플루오로보산 디에틸 에테르 복합체 (50-55% w/w, 15 mL)를 첨가하고 수득한 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (300 mL)에 붓고, 포화된 탄산나트륨 수용액(3×300 mL)으로 세정하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (1-40% EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 정제하여 1.4g(76%)의 2-(4-(1*H*-피라졸-1-일)페닐)사이클로부탄-1-온을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  213  $[M+H]^+$ .

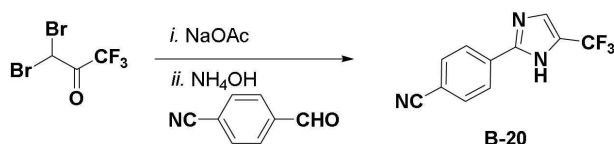
[0702] 단계 2. 2-(4-(1*H*-피라졸-1-일)페닐)사이클로부탄-1-온 옥심

[0703] MeOH (10 mL) 중 2-(4-(1*H*-피라졸-1-일)페닐)사이클로부탄-1-온(900mg, 4.24mmol), 아세트산나트륨(522mg, 6.37mmol) 및 염화하이드록실암모늄(440mg, 6.38mmol)의 용액을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 메틸 3차-부틸 에테르(50 mL)에 붓고 물(2×50 mL) 및 염수(2×50 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1-30% EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 정제하여 320mg(33%)의 2-(4-(1*H*-피라졸-1-일)페닐)사이클로부탄-1-온 옥심을 연황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  228  $[M+H]^+$ .

[0704] 단계 3. 2-(4-(1*H*-피라졸-1-일)페닐)사이클로부탄-1-아민

[0705] 2-(4-(1*H*-피라졸-1-일)페닐)사이클로부탄-1-온 옥심 (820mg, 3.61mmol), 레이니 니켈(800mg) 및 MeOH (7M, 40mL, 28 밀리몰) 중 암모니아의 용액을 수소 기체 분위기하에 두었고 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 진공 하에 농축시켜 750mg(97%)의 2-(4-(1*H*-피라졸-1-일)페닐)사이클로부탄-1-아민을 녹색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  214  $[M+H]^+$ .

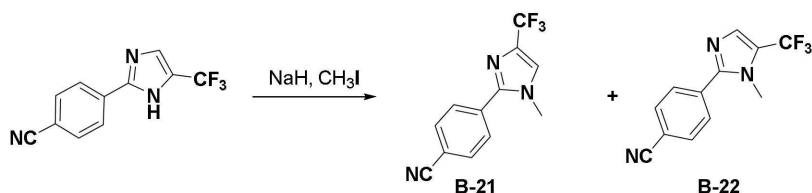
[0706] 중간체 B-20. 4-(5-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤조니트릴



[0707]

[0708] 3,3-디브로모-1,1,1-트리플루오로프로판-2-온 (6.13g, 22.72mmol), 아세트산나트륨 (1.88g, 22.93mmol) 및 물 (6 mL)의 혼합물을 100℃에서 45분 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 혼합물을 MeOH(100 mL) 중의 4-포르밀벤조니트릴(3g, 22.88mmol) 및 수산화암모늄(20 mL)의 용액에 첨가하고, 수득한 혼합물을 주위 온도에서 40분 동안 교반한 다음, 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 이후 EtOAc (3×30 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1-50% EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 정제하여 5g(92%)의 4-(5-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤조니트릴을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  238  $[M+H]^+$ .

[0709] 실시예 9: 중간체 B-21, 4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴 및 중간체 B-22, 4-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴

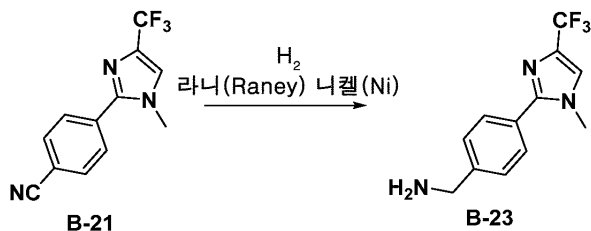


[0710]

[0711] 0℃에서 THF(100 mL) 중의 중간체 B-20 (5.0g, 21.08mmol)의 용액을 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산물, 844mg, 21.10mmol)으로 조금씩 처리하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 아이오도메탄 (2.99g, 21.07mmol)을 적가하여 수득한 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)에 붓고, 그리고 이후 EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 4.8g (91%)의, 4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴 및 4-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴의 약 15:1 혼합물을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  251.9  $[M+H]^+$ .

[0712] 주지: 원하는 경우, 작은 이성질체인, 4-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴을 실리카 겔 크로마토그래피(0-15% EtOAc/PE의 구배 용리 시킴)로 큰 이성질체인 4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴로부터 분리할 수 있다.

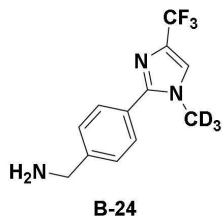
[0713] 실시예 10: 중간체 B-23. (4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민



[0714]

[0715] EtOAc(20 mL) 중의 중간체 B-21 (1.5g, 5.97mmol)과 레이니 니켈(1.0g)의 혼합물을 배기시키고 수소로 여러 번 다시 채우기를 한 다음 수소로 충전하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에 여과하고 농축시켜 1.5g (98%)의 (4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  256.0  $[M+H]^+$ .

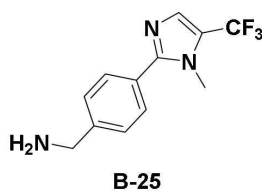
[0716] 중간체 B-24. (4-(1-(메틸-d<sub>3</sub>)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민



[0717]

[0718] (4-(1-(메틸-d<sub>3</sub>)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민을 아이오도메탄을 아이오도메탄-d<sub>3</sub>으로 치환하여, 중간체 B-23과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  259.0  $[M+H]^+$ .

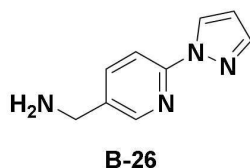
[0719] 중간체 B-25. (4-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민



[0720]

[0721] (4-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민을 실시예 10을 따라 중간체 B-22로부터 제조하였다.

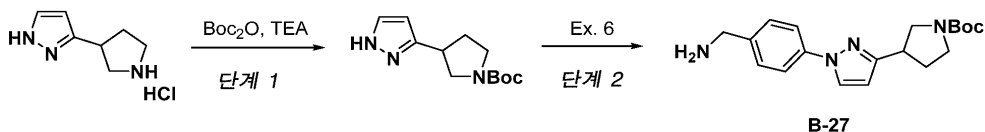
[0722] 중간체 B-26. (6-(1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)메탄아민



[0723]

[0724] (6-(1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)메탄아민을 실시예 6에 따라 황색 오일로서 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  175.2  $[M+H]^+$ .

[0725] 실시예 11: 중간체 B-27. tert-부틸 3-(1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)피롤리딘-1-카르복실레이트



[0726]

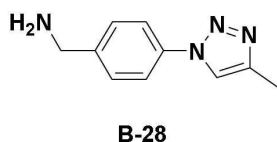
[0727] 단계 1. tert-부틸 3-(1H-피라졸-3-일)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0728] DCM(10 mL) 중 3-(피롤리딘-3-일)-1H-피라졸 하이드로클로라이드 (500mg, 2.88mmol), tri에틸아민 (873mg, 8.64mmol) 및 di-tert-부틸 디카르보네이트 (753mg, 3.46mmol)(10 mL)의 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석시키고, 물(3×30 mL) 및 염수(50 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 680mg(99%)의 tert-부틸 3-(1H-피라졸-3-일)피롤리딘-1-카르복실레이트를 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  238  $[M+H]^+$ .

[0729] 단계 2. tert-부틸 3-(1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0730] 실시예 6에 따라 tert-부틸 3-(1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)피롤리딘-1-카르복실레이트를 tert-부틸 3-(1H-피라졸-3-일)피롤리딘-1-카르복실레이트로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  343  $[M+H]^+$ .

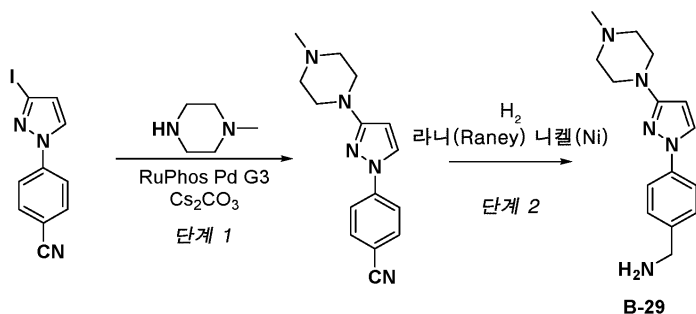
[0731] 중간체 B-28. (4-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)메탄아민



[0732]

[0733] (4-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)메탄아민을 실시예 6에 개시된 조건들에 따라 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  188.9  $[M+H]^+$ .

[0734] 중간체 B-29. (4-(3-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민



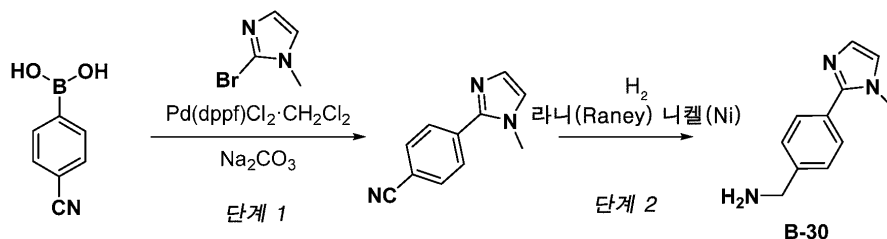
[0735] 단계 1. 4-(3-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[0737] 질소 하에, 1,4-디옥산(100 mL) 중에서 4-(3-아이오도-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴(실시예 6의 단계 1에 따라 3-아이오도-1H-피라졸로부터 조제됨) (2.95g, 10.00mmol), 1-메틸피페라진 (1.2g, 12.00mmol), RuPhos PdG3 (836mg, 1.00mmol) 및 탄산세슘 (6.52g, 20.00mmol)의 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 그리고 EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 실레이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1-5% DCM/MeOH의 구배로 용리함)로 정제하여 700mg(25%)의 4-(3-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-피라졸-3-일)벤조니트릴을 백색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  268.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0738] 단계 2. (4-(3-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민

[0739] 실시예 4의 단계 2에 따라 (4-(3-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민을 4-(3-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  272.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0740] 실시예 12: 중간체 B-30. (4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민



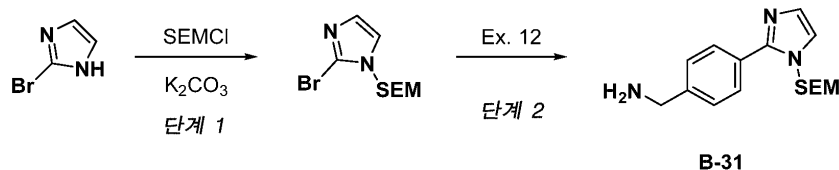
[0741] 단계 1. 4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴

[0743] 2-브로모-1-메틸-1H-이미다졸 (12g, 74.53mmol), (4-시아노페닐)보론산 (13.15g, 89.44mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.09g, 7.45mmol), 탄산나트륨 (15.8g, 149.06mmol), 1,4-디옥산 (300 mL) 및 물 (60 mL)의 혼합물을 질소 분위기 하에서 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (200 mL)에 붓고, 물 (2 x 100 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 그리고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1-5% MeOH/DCM의 구배로 용리함)로 정제하여 4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴 7.8g(46%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  184 [M+H]<sup>+</sup>.

[0744] 단계 2. (4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민

[0745] 실시예 4의 단계 2에 따라 (4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민을 4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  188 [M+H]<sup>+</sup>.

[0746] 중간체 B-31. (4-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민



[0747]

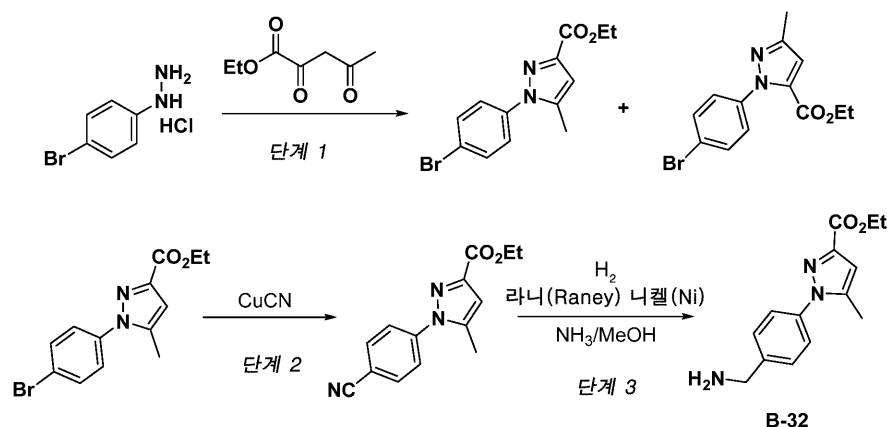
[0748] 단계 1. 2-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸

[0749] 아세톤(200mL) 중 2-브로모-1H-이미다졸 (20g, 136.99mmol) 및 탄산칼륨 (56.71g, 410.97mmol)의 혼합물을 (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란 (27.29g, 164.39mmol)을 적가하여 처리하였고, 수득한 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (1-10% EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 정제하여 30g(80%)의 2-브로모-1-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸을 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  277 [M+H]<sup>+</sup>

[0750] 단계 2. (4-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민

[0751] 실시예 12에 따라 (4-(1-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민을 2-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  304 [M+H]<sup>+</sup>.

[0752] 실시예 13: 중간체 B-32. 에틸 1-(4-(아미노메틸)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트



[0753]

[0754] 단계 1. 에틸 1-(4-브로모페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 및 에틸 1-(4-브로모페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트

[0755] EtOH(500 mL) 중에서 (4-브로모페닐)하이드라진 하이드로클로라이드 (10g, 44.74mmol) 및 에틸 2,4-디옥소펜타노에이트 (8.5g, 53.75mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (1:10 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 에틸 8.27g(61%)의 1-(4-브로모페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 및 1.5g(11%)의 1-(4-브로모페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 수득하였다.

[0756] 에틸 1-(4-브로모페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (갈색 오일,  $R_f$  = 0.2 (50% EtOAc/PE 중)): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.83-7.63 (m, 2H), 7.54-7.37 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.38 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.39 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).MS (ESI)  $m/z$  309, 311 [M+H]<sup>+</sup>.

[0757] 에틸 1-(4-브로모페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (연황색 고형물,  $R_f$  = 0.35 (50% EtOAc/PE 중)): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.74-7.59 (m, 2H), 7.43-7.26 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.24 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).MS (ESI)  $m/z$  309, 311 [M+H]<sup>+</sup>

[0758] 단계 2. 에틸 1-(4-시아노페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트

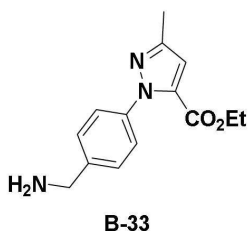
[0759] 에틸 1-(4-브로모페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (8.27g, 26.75mmol), 시안화 구리(I) (2.7g,

30.15mmol) 및 DMF (20 mL)의 혼합물을 140℃에서 18시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축 암모늄 수산화물 (150 mL)로 붓고, 그리고 이후 EtOAc (2×500 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (1:5 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 1.5g(22%)의 에틸 1-(4-시아노페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 백색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  256 [M+H]<sup>+</sup>.

[0760] 단계 3. 에틸 1-(4-(아미노메틸)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트

[0761] 실시예 8의 단계 3에 따라 에틸 1-(4-(아미노메틸)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 에틸 1-(4-시아노페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  260 [M+H]<sup>+</sup>.

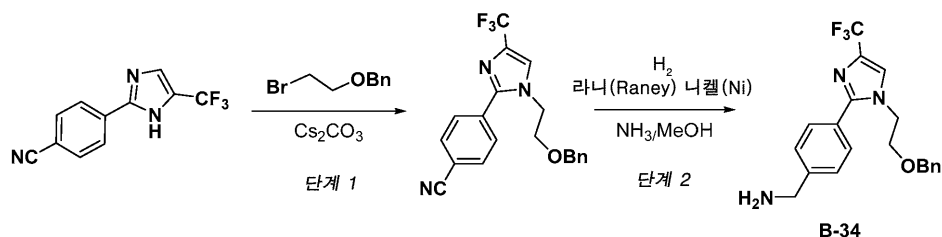
[0762] **중간체 B-33. 에틸 1-(4-(아미노메틸)페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트**



[0763]

[0764] 에틸 1-(4-(아미노메틸)페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트(실시예 13의 단계 1에서 합성됨)를 실시예 13의 단계 2-3에 따라 에틸 1-(4-(아미노메틸)페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트로 전환하였다. MS (ESI)  $m/z$  260.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0765] **실시예 14: 중간체 B-34. (4-(1-(2-(벤질옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민**



[0766]

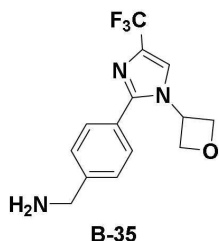
[0767] 단계 1. 4-(1-(2-(벤질옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴

[0768] DMF(15 mL) 중에서 중간체 B-20 (1g, 4.22mmol), ((2-브로모에톡시)메틸)벤젠 (1.09g, 5.07mmol) 및 탄산세슘 (2.75g, 8.44mmol)의 혼합물을 110℃에서 18시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(100 mL)에 붓고, 이어서 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합시키고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 1.5g(96%)의 4-(1-(2-(벤질옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴을 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  371.8 [M+H]<sup>+</sup>.

[0769] 단계 2. (4-(1-(2-(벤질옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민

[0770] 실시예 8의 단계 3에 따라 (4-(1-(2-(벤질옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민을 4-(1-(2-(벤질옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  376.0 [M+H]<sup>+</sup>.

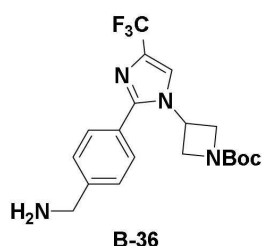
[0771] 중간체 B-35. (4-(1-(옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)페닐) 메탄아민



[0772]

[0773] (2-브로모에톡시)메틸벤젠을 3-아이오도옥세탄으로 치환하여, 실시예 14에 따라 (4-(1-(옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민을 중간체 B-20으로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  297.95  $[M+H]^+$ .

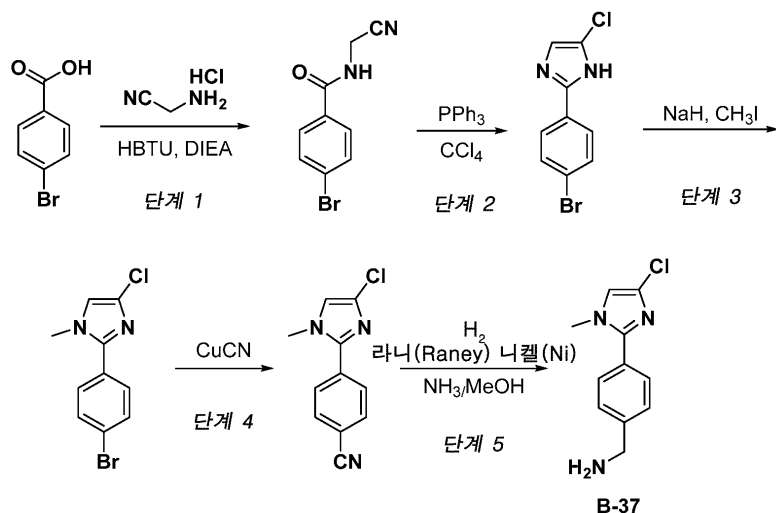
[0774] 중간체 B-36. *tert*-부틸 3-(2-(4-(아미노메틸)페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트



[0775]

[0776] ((2-브로모에톡시)메틸벤젠을 *tert*-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카르복실레이트로 치환하여, 실시예 14에 따라 *tert*-부틸 3-(2-(4-(아미노메틸)페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트를 중간체 B-20으로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  397.2  $[M+H]^+$ .

[0777] 중간체 B-37. (4-(4-클로로-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민



[0778]

[0779] 단계 1. 4-브로모-*N*-(시아노메틸)벤즈아미드

[0780] DMF(100 mL) 중에서 4-브로모벤조산 (5g, 24.87mmol), 2-아미노아세트니트릴 하이드로클로라이드 (3.47g, 37.50mmol), HBTU (14g, 36.92mmol) 및 DIEA (6.42g, 49.67mmol)의 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한 후, 물(300 mL)에 붓고 EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0-100% EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 정제하여 4g(67%)의 4-브로모-*N*-(시아노메틸)벤즈아미드를 백색 고형물로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.82-7.72 (m, 2H), 7.75-7.63 (m, 2H), 4.34 (s, 2H).

[0781] 단계 2. 2-(4-브로모페닐)-5-클로로-1H-이미다졸

[0782] 아세트니트릴(100 mL) 중에서 4-브로모-N-(시아노메틸)벤즈아마이드 (2.5g, 10.46mmol), 트리페닐포스핀 (6.86g, 26.14mmol) 및 사염화탄소 (4.02g, 26.14mmol)의 용액을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (20 mL)으로 희석시키고, 그리고 EtOAc (2×20 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1:100 내지 25:75 EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 정제하여 800mg (30%)의 2-(4-브로모페닐)-5-클로로-1H-이미다졸을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  258.8  $[M+H]^+$ .

[0783] 단계 3. 2-(4-브로모페닐)-4-클로로-1-메틸-1H-이미다졸

[0784] 0℃에서 DMF(30 mL) 중 2-(4-브로모페닐)-5-클로로-1H-이미다졸 (800mg, 3.11mmol)의 용액을 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산물, 186 mg, 4.66mmol)으로 조금씩 처리하였다. 수득한 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 0℃에서 아이오도메탄 (661mg, 4.66mmol)으로 처리하였다. 수득된 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였고, 이후 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 그리고 EtOAc (2×100 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 600mg(71%)의 2-(4-브로모페닐)-4-클로로-1-메틸-1H-이미다졸을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  272.8  $[M+H]^+$ .

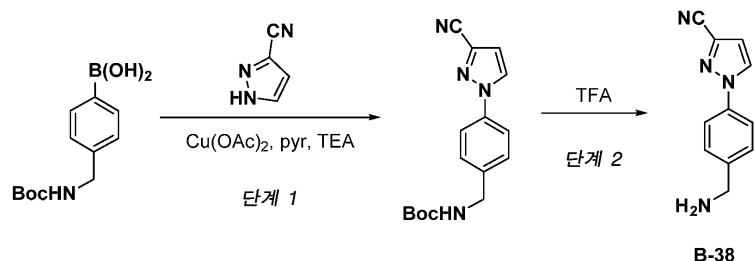
[0785] 단계 4. 4-(4-클로로-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴

[0786] DMF (7 mL) 중 2-(4-브로모페닐)-4-클로로-1-메틸-1H-이미다졸 (600mg, 2.21mmol) 및 구리(I) 시아나이드 (297mg, 3.32mmol)의 용액을 130℃에서 24시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축 암모늄 수산화물 (100 mL)로 붓고, 그리고 이후 EtOAc (2×500 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1-25% EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 정제하여 250mg(52%)의 4-(4-클로로-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-벤조니트릴을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  218.0  $[M+H]^+$ .

[0787] 단계 5. (4-(4-클로로-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민

[0788] 실시예 8의 단계 3에 따라 4-(4-클로로-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민을 4-(4-클로로-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  222.0  $[M+H]^+$ .

[0789] 실시예 15: 중간체 B-38. 1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴



[0790] 단계 1. tert-부틸(4-(3-시아노-1H-피라졸-1-일)벤질)카바메이트

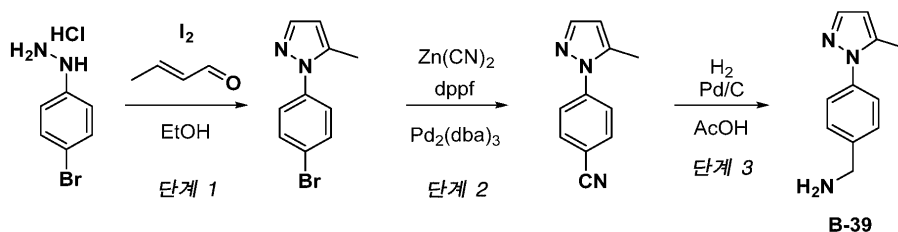
[0792] DCM (20 mL) 중에서 1H-피라졸-3-카르보니트릴(320mg, 3.44mmol), [4-([(tert-부톡시)카르보닐]아미노)메틸]페닐]보론 (1.03g, 4.10mmol), 트리에틸아민(521mg, 5.15mmol), 피리딘 (815mg, 10.30mmol) 및 아세트산 구리(II)(840mg, 4.62mmol)의 혼합물을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (1:3 EtOAc/PE로 용리)로 정제하여 0.4g(39%)의 tert-부틸(4-(3-시아노-1H-피라졸-1-일)벤질)카바메이트를 백색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  299  $[M+H]^+$ .

[0793] 단계 2. 1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴

[0794] DCM(15 mL) 및 TFA(5 mL) 중 tert-부틸(4-(3-시아노-1H-피라졸-1-일)벤질)카바메이트(400mg, 1.34mmol)의 용액을 주위 온도에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 0.43g(조질)의 1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피

라졸-3-카르보니트릴을 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  199  $[M+H]^+$ .

[0795] 중간체 B-39. (4-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민



[0796]

[0797] 단계 1. 1-(4-브로모페닐)-5-메틸-1H-피라졸

[0798] EtOH(40 ml) 중에서 (4-브로모페닐)하이드라진 하이드로클로라이드 (3.36g, 15.03mmol) 및 (E)-부트-2-에날 (1.054g, 15.03mmol)의 혼합물을 아이오도(3.82g, 15.03mmol)로 처리하였고, 수득한 혼합물을 16시간 동안 80℃까지 가열하였다. 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc와 5% 수성 티오황산 나트륨(100 mL) 사이에 분할하였다. 유기층을 분리하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0-40% EtOAc/헥산의 구배로 용리함)로 정제하여 477mg(13%)의 1-(4-브로모페닐)-5-메틸-1H-피라졸을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1 H), 7.52 (s, 4H), 6.24 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).MS (ESI)  $m/z$  237.02, 239.01  $[M+H]^+$ .

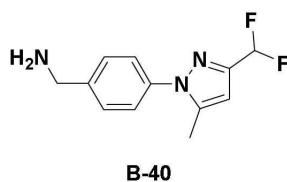
[0799] 단계 2. 4-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[0800] DMF (20 ml) 중 시안화아연 (260mg, 2.213mmol), dppf (112mg, 0.20mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (92mg, 0.10mmol) 및 1-(4-브로모페닐)-5-메틸-1H-피라졸(477mg, 2.012mmol)의 혼합물을 16시간 동안 140℃까지 가열하였다. 추가 시안화아연(300mg)을 첨가하고 혼합물을 또다시 16시간 동안 140℃까지 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc를 첨가하고, 유기층을 물(2x) 및 염수로 연속적으로 세정하였다. 혼합물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(0-60% EtOAc/헥산의 구배로 용리함)로 정제하여 360mg(98%)의 4-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.83-7.64 (m, 4H), 6.30 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).MS (ESI)  $m/z$  184.07  $[M+H]^+$ .

[0801] 단계 3. (4-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민

[0802] MeOH(30 ml) 및 아세트산(3 ml) 중에서 4-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴 (360mg, 1.965mmol)의 용액을 질소로 5분 동안 탈기시킨 다음, 탄소상 팔라듐 (10 중량%, 100mg)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 배기시키고 수소로 다시 채우기를 3 번하고 수소로 40psi까지 충전하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반한 다음, 여과하고 건조시켜 360mg(98%)의 (4-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.02-7.85 (m, 4H), 6.39 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 5.62-5.41 (m, 2H), 2.58-2.41 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).MS (ESI)  $m/z$  188.08  $[M+H]^+$ .

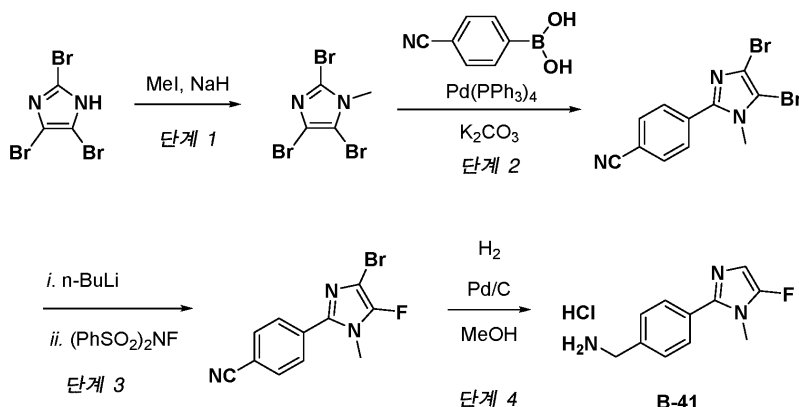
[0803] 중간체 B-40. (4-(3-(디플루오로메틸)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민



[0804]

[0805] (4-(3-(디플루오로메틸)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민을 실시예 6에 따라 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  233.9  $[M+H]^+$ .

[0806] 중간체 B-41. (4-(5-플루오로-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민 하이드로클로라이드



[0807]

[0808] 단계 1. 2,4,5-트리브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸

[0809] 주위 온도에서 DMF(15 mL) 중의 수소화나트륨 (0.787g, 19.69mmol)의 현탁액에 DMF(10 mL) 중의 2,4,5-트리브로모-1*H*-이미다졸 (5g, 16.41mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하고, 0℃까지 냉각시키고, 요오드화메틸 (1.128 mL, 18.05mmol)로 처리하였다. 혼합물을 50℃까지 가온하고 16시간 동안 교반한 후, DMF를 감압 하에서 제거하고 EtOAc를 첨가하였다. 혼합물을 물로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 실리카겔 크로마토그래피(10-80% EtOAc/헥산의 구배로 용리함)로 정제하여 4.87g(94%)의 2,4,5-트리브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.62 (s, 3H).MS (ESI) *m/z* 316.77 [M+H]<sup>+</sup>.

[0810] 단계 2. 4-(4,5-디브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)벤조니트릴

[0811] 2,4,5-트리브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸 (3.94g, 12.36mmol), (4-시아노페닐)붕산 (1.816g, 12.36mmol) 및 탄산 칼륨 (3.42g, 24.72mmol(40 mL) 및 물(4 mL)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.714g, 0.618mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 질소로 탈기시킨 다음, 16시간 동안 90℃까지 가열하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 염수로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(5-70% EtOAc/헥산의 구배로 용리함)로 정제하여 2.5g(59%)의 4-(4,5-디브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)벤조니트릴을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (m, 4H), 3.75 (s, 3H).MS (ESI) *m/z* 342.00 [M+H]<sup>+</sup>.

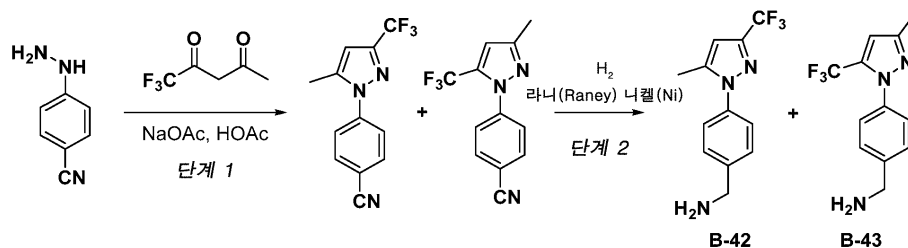
[0812] 단계 3. 4-(4-브로모-5-플루오로-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)벤조니트릴

[0813] -78℃에서 THF(10 mL) 중 4-(4,5-디브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)벤조니트릴 (380mg, 1.114mmol)의 용액에 *n*-부틸리튬 (0.766 mL, 1.226mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, THF(1 mL) 중의 *N*-플루오로-*N*-(페닐 술포닐) 벤젠술포나미드 (422mg, 1.337mmol)의 용액을 첨가하고, 반응을 서서히 1 시간 이상 실온까지 가온하였다. 16시간 후, EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 염수로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(7-60% EtOAc/헥산의 구배로 용리함)로 정제하여 210mg (67%)의 4-(4-브로모-5-플루오로-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)벤조니트릴을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (m, 4H), 3.69 (s, 3H).MS (ESI) *m/z* 279.96, 281.95 [M+H]<sup>+</sup>.

[0814] 단계 4. (4-(5-플루오로-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민 하이드로클로라이드

[0815] MeOH(30 mL) 중의 4-(4-브로모-5-플루오로-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)벤조니트릴 (277mg, 0.989mmol)의 용액을 1*N* HCl 수용액 (10 mL, 10.00mmol)로 처리하고, 질소로 5분 동안 탈기시키고, 탄소상 팔라듐 (10 중량%, 100mg, 0.940mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 배기시키고 수소(3x)로 다시 채우고, 40 psi의 수소 하에 16시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 239mg (100%)의 (4-(5-플루오로-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민 하이드로클로라이드를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.94-7.61 (m, 4H), 7.46 (m, 1H), 4.22-4.03 (m, 2H), 3.65 (s, 3H).

[0816] 중간체 B-42, (4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민 및 중간체 B-43, (4-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민



[0817]

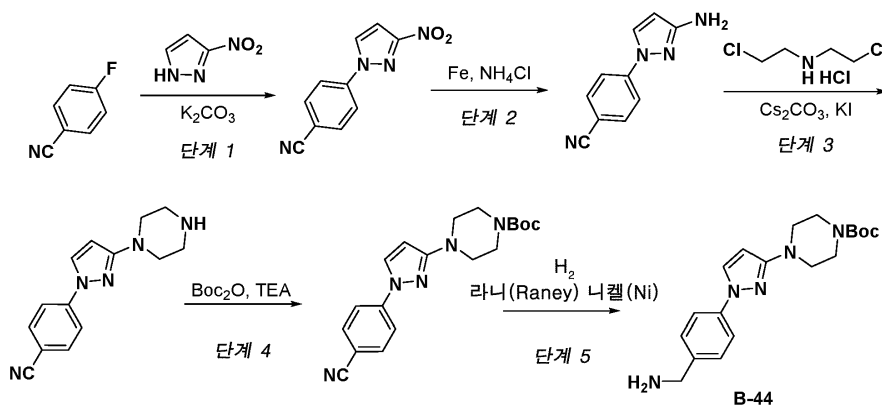
[0818] 단계 1. 4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴 및 4-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[0819] 4-히드라진일벤조니트릴 (2g, 15.02mmol), 1,1,1-트리플루오로 펜탄-2,4-디온 (3.1g, 20.12mmol), 아세트산나트륨 (2.5g, 30.48mmol) 및 아세트산(10mL)의 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 그리고 실리카 겔 크로마토그래피 (10-30% EtOAc/PE의 구배로 용리됨)로 정제하여 2g(53%)의 4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴 및 4-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴의 약 2:1 혼합물을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  252.0  $[M+H]^+$

[0820] 단계 2. (4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민 및 (4-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민

[0821] 실시예 4의 단계 2에 따라 4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민과 4-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민의 약 2:1 혼합물을 4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴과 4-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴의 약 2:1 혼합물로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  256.0  $[M+H]^+$ .

[0822] 실시예 16: 중간체 B-44. tert-부틸 4-(1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0823]

[0824] 단계 1. 4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[0825] 실시예 6의 단계 1에 따라 4-(3-니트로-1H-피라졸-1-일) 벤조니트릴을 3-니트로-1H-피라졸로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  215  $[M+H]^+$ .

[0826] 단계 2. 4-(3-아미노-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[0827] 실시예 18의 단계 2에 따라 4-(3-아미노-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴을 4-(3-니트로-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  185  $[M+H]^+$ .

[0828] 단계 3. 4-(3-(피페라진-1-일)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[0829] 아세트니트릴(100mL) 중의 4-(3-아미노-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴 (3g, 16.29mmol), 비스(2-클로로 에틸)아민 (5.7g, 40.13mmol), 탄산세슘 (16g, 49.11mmol) 및 요오드화칼륨(13.3g)의 혼합물을 80℃에서 6일 동안 교반

하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 수득된 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(10:1 DCM/MeOH로 용리함)로 정제하여 3g(73%)의 4-(3-(피페라진-1-일)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  254 [M+H]<sup>+</sup>.

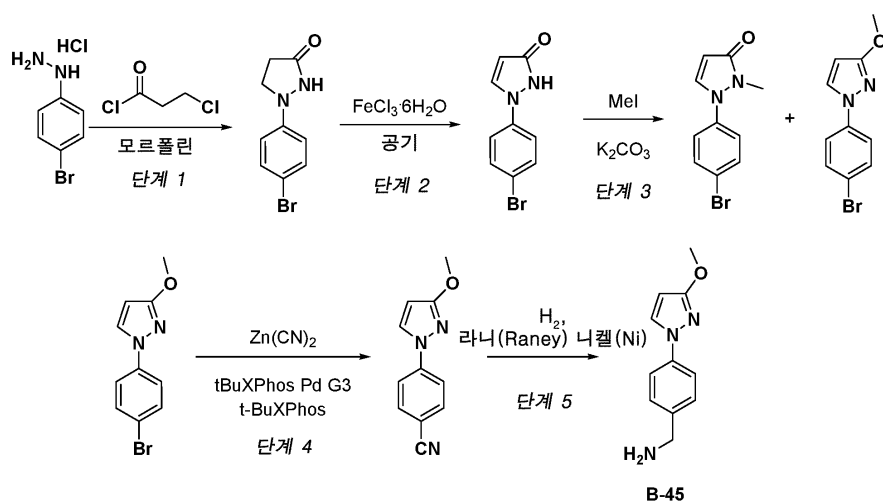
[0830] 단계 4. tert-부틸 4-(1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-3-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0831] 실시예 11의 단계 1에 따라 tert-부틸 4-(1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-3-일)피페라진-1-카르복실레이트를 4-(3-(피페라진-1-일)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  354 [M+H]<sup>+</sup>.

[0832] 단계 5. tert-부틸 4-(1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0833] 실시예 10에 따라 tert-부틸 4-(1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)피페라진-1-카르복실레이트를 tert-부틸 4-(1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-3-일)피페라진-1-카르복실레이트로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  358 [M+H]<sup>+</sup>.

[0834] 실시예 17: 중간체 B-45. (4-(3-메톡시-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민



[0835]

[0836] 단계 1. 1-(4-브로모페닐)피라졸리딘-3-온

[0837] 0℃에서 DCM(100 mL) 중 (4-브로모페닐)하이드라진 하이드로클로라이드 (5g, 22.37mmol) 및 모르폴린 (9.57g, 109.85mmol)의 혼합물을 3-클로로프로판오일 클로라이드 (2.85g, 22.45mmol)을 적가하여 처리하였다. 수득된 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고, 이후 물 (3×20 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (50% EtOAc/PE로 용리)로 정제하여 1-(4-브로모페닐)피라졸리딘-3-온 2g(35%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  241.0, 243.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0838] 단계 2. 1-(4-브로모페닐)-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온

[0839] DMF(25 mL) 중의 1-(4-브로모페닐) 피라졸리딘-3-온 (2g, 8.30mmol) 및 철(III) 염화물 6 수화물 (2.24g, 8.30mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)에 붓고, 물 (2×25 mL)로 세정하고, 그리고 이후 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (25% EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 1.9g(91%)의 1-(4-브로모페닐)-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  239.0, 241.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0840] 단계 3. 1-(4-브로모페닐)-2-메틸-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온 및 1-(4-브로모페닐)-3-메톡시-1H-피라졸

[0841] 물(48 mL) 중의 1-(4-브로모페닐)-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온 (1.8g, 7.53mmol) 및 탄산칼륨 (5.20g, 37.63mmol) 및 Tween 20(2 mL)을 주위 온도에서 교반하면서 아이오도메탄 (5.35g, 37.69mmol)을 적가하여 처리하였다. 수득한 혼합물을 16시간 동안 교반한 후, EtOAc (5×50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 정제하여 900mg(45%)의 1-(4-브로모페닐)-3-메톡시-1H-피라졸을 회백색 고형

물로서 수득하였고 800mg(40%)의 1-(4-브로모페닐)-2-메틸-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온을 황색 오일로서 수득하였다.

[0842] 1-(4-브로모페닐)-2-메틸-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온 (75% EtOAc/PE에서  $R_f = 0.1$ ):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 5.64 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  167.8, 141.7, 135.9, 132.9, 125.6, 121.7, 96.2, 29.3. MS (ESI)  $m/z$  253.0, 255.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0843] 1-(4-브로모페닐)-3-메톡시-1H-피라졸 (75% EtOAc/PE에서  $R_f = 0.8$ ):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 4H), 5.95 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  166.5, 139.3, 131.9, 128.5, 118.9, 117.7, 93.4, 56.5. MS (ESI)  $m/z$  253.0, 255.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

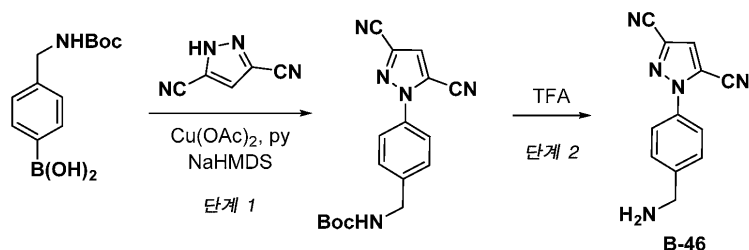
[0844] 단계 4. 4-(3-메톡시-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[0845] 질소 분위기 하에, THF(4 mL) 및 물(20 mL) 중에서 1-(4-브로모페닐)-3-메톡시-1H-피라졸 (900mg, 3.56mmol), 시안화아연 (416mg, 3.54mmol), *t*BuXPhos (76mg, 0.18mmol) 및 *t*BuXPhos PdG3 (141mg, 0.18mmol)의 혼합물을 40°C에서 18시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 탄산칼륨 용액(10 mL)에 붓고, 이어서 EtOAc (3×50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (6% EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 500mg(67%)의 4-(3-메톡시-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴을 회백색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  200.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0846] 단계 5. (4-(3-메톡시-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민

[0847] 실시예 4의 단계 2에 따라 4-(3-(메톡시-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민을 4-(3-메톡시-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴로부터 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  203.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0848] 중간체 B-46. 1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피라졸-3,5-디카르보니트릴



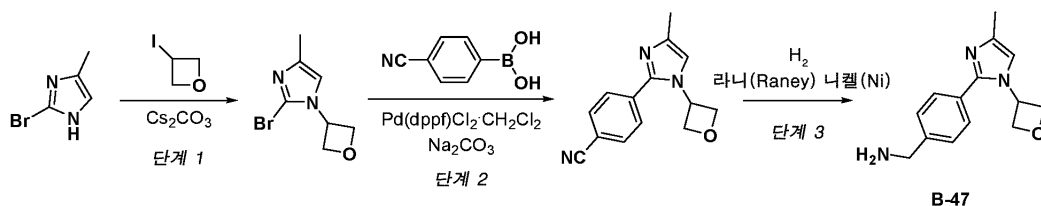
[0849] 단계 1. tert-부틸(4-(3,5-디시아노-1H-피라졸-1-일)벤질)카바메이트

[0850] 1H-피라졸-3,5-디카르보니트릴 (1.00g, 8.47mmol), 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)페닐)붕산 (4.25g, 16.93mmol), 아세트산 구리(II) (1.54g, 8.47mmol), 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 10.2 mL의 1M 용액, 10.20 mL, 10.20mmol), 피리딘 (Py, 3.35g, 42.34mmol) 및 톨루엔(100 mL) 중의 4Å 분자체(1g)의 혼합물을 120°C에서 밤새 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (1-25% EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 정제하여 300mg(11%)의 tert-부틸(4-(3,5-디시아노-1H-피라졸-1-일)벤질)카바메이트를 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  324.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0852] 단계 2. 1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피라졸-3,5-디카르보니트릴

[0853] DCM(10 mL) 및 TFA(3 mL) 중 tert-부틸(4-(3,5-디시아노-1H-피라졸-1-일)벤질)카바메이트 (300mg, 0.93mmol)를 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물(20 mL) 중에 분산시키고, 포화된 중탄산나트륨 용액으로 중화시키고, 수득한 혼합물을 DCM (2×20 mL)으로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피라졸-3,5-디카르보니트릴 100mg(48%)을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  223.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0854] 중간체 B-47. (4-(4-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민



[0855]

[0856] 단계 1. 2-브로모-4-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸

[0857] 실시예 14의 단계 1에 따라 2-브로모-4-메틸-1H-이미다졸로부터 2-브로모-4-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸을 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  216.9, 218.9  $[M+H]^+$ .

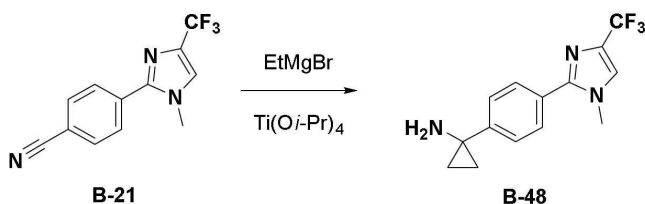
[0858] 단계 2. 4-(4-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴

[0859] 실시예 12의 단계 1에 따라 4-(4-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴을 2-브로모-4-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸로부터 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  239.7  $[M+H]^+$ .

[0860] 단계 3. (4-(4-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민

[0861] 실시예 8의 단계 3에 따라 (4-(4-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민을 4-(4-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴로부터 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  244.1  $[M+H]^+$ .

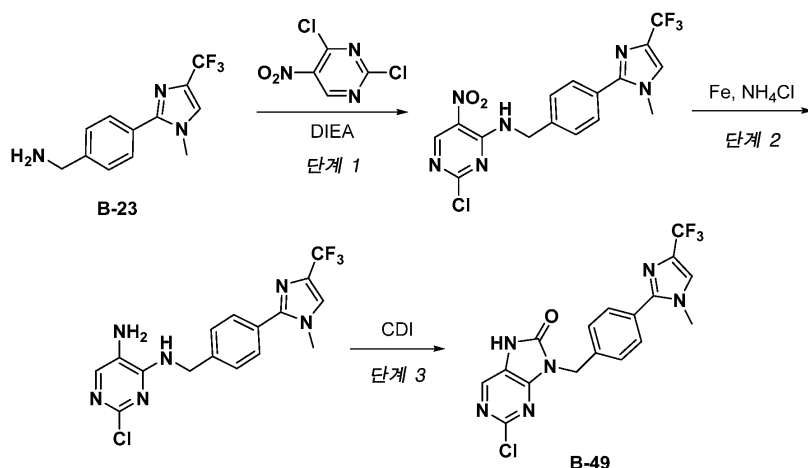
[0862] 중간체 B-48. 1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)사이클로프로판-1-아민



[0863]

[0864] 디에틸 에테르(10 ml) 중의 중간체 B-21 (500mg, 1.99mmol) 및 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (0.642 ml, 2.19mmol)의 용액에 에틸 마그네슘 브로마이드 (1.460 ml, 4.38mmol)를 -70℃에서 첨가하였다. 혼합물을 THF(3 ml)로 희석시키고 -70℃에서 10분 동안 교반한 다음, 1시간에 걸쳐 최대 주위 온도까지 서서히 가온시켰다. 이어서, 혼합물을 붕소 트리플루오라이드 에테레이트 (0.504 ml, 3.98mmol)로 처리하고 2시간 동안 교반하였다. 반응을 1N HCl(6 mL)를 첨가하여 퀀칭하고, 디에틸 에테르(30 mL)를 첨가하고, 혼합물을 10% NaOH(20 mL)로 염기화하여 pH 11-12를 달성하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 2회 추출하고 조합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 잔류물을 농축시켜 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)사이클로프로판-1-아민(62 mg, 11%)을 수득하였다.  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.58 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z$  282.15  $[M+H]^+$ .

[0865] 실시예 18: 중간체 B-49. 2-클로로-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[0866]

[0867]

[0868]

단계 1. 2-클로로-N-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-5-니트로피리미딘-4-아민

THF(20 mL) 중의 2,4-디클로로-5-니트로피리미딘 (730mg, 3.76mmol) 및 DIEA (1.22g, 9.40mmol)의 혼합물을 -78℃에서 THF(20 mL) 중 중간체 B-23 (800mg, 3.13mmol)의 용액을 적가하여 처리하였다. 용액을 -78℃에서 2 시간 동안 교반하고 진공 하에 농축시키기 전에 1시간에 걸쳐 서서히 주위 온도까지 가온되게 하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 2-클로로-N-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-5-니트로피리미딘-4-아민을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  413.1  $[M+H]^+$ .

[0869]

[0870]

단계 2. 2-클로로-N-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)피리미딘-4,5-디아민

3:3:1 THF/EtOH/물(21 mL) 중에서 2-클로로-N-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-5-니트로피리미딘-4-아민 (1.100g, 2.67mmol), 철 분말(744mg, 13.32mmol) 및 암모늄 클로라이드 (285mg, 5.33mmol)의 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0-100% EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 정제하여 0.9g (88%)의 2-클로로-N-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)피리미딘-4,5-디아민을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  383.1  $[M+H]^+$ .

[0871]

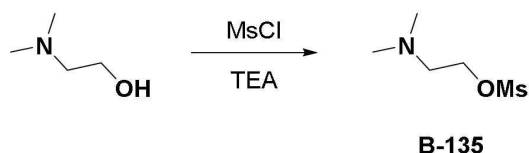
[0872]

단계 3. 2-클로로-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

DCM (20 mL) 중에서 2-클로로-N-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)피리미딘-4,5-디아민 (900mg, 2.35mmol) 및 CDI(1.525g, 9.40mmol)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, EtOAc (100 mL) 중 용해시켰다. 수득된 용액을 물 (3×100 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0-100% EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 정제하여 0.7g (73%)의 2-클로로-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  408.9  $[M+H]^+$ .

[0873]

중간체 B-50: 2-(디메틸아미노)에틸 메탄설포네이트



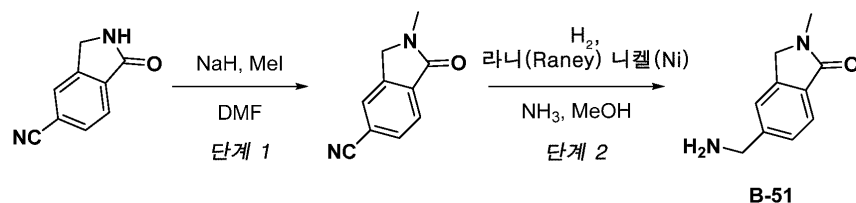
[0874]

[0875]

0℃에서 2-(디메틸아미노)에탄-1-올 (890mg, 9.98mmol), 트리에틸 아민 (3.03g, 29.94mmol) 및 DCM(50 mL)의 혼합물을 메탄설포닐 클로라이드 (1.725g, 17.25mmol)로 처리하고 수득한 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL×3)로 추출하였다. 유기층을 조합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 500mg(미정제)의 2-(디메틸아미노)에틸 메탄설포네이트를 연황

색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  168  $[M+H]^+$ .

[0876] 실시예 19. 중간체 B-51: 5-(아미노메틸)-2-메틸이소인돌린-1-온



[0877]

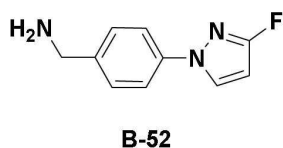
[0878] 단계 1. 2-메틸-1-옥소이소인돌린-5-카르보니트릴

[0879] 0℃에서 1-옥소이소인돌린-5-카르보니트릴 (500mg, 3.16mmol) 및 DMF(10mL)의 혼합물을 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산물, 190mg, 4.75mmol)으로 처리하고 수득한 혼합물 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 아이오도메탄 (539mg, 3.80mmol)을 첨가하고 수득한 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음/물 (50 mL)에 붓고, 이후 EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 150mg(28%)의 2-메틸-1-옥소이소인돌린-5-카르보니트릴을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  173.1  $[M+H]^+$ .

[0880] 단계 2. 5-(아미노메틸)-2-메틸이소인돌린-1-온

[0881] 실시예 8의 단계 3에 따라 5-(아미노메틸)-2-메틸이소인돌린-1-온을 2-메틸-1-옥소이소인돌린-5-카르보니트릴로부터 백색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  176.8  $[M+H]^+$ .

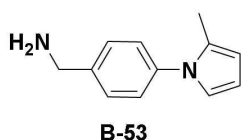
[0882] 중간체 B-52. (4-(3-플루오로-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민



[0883]

[0884] 실시예 6에 따라(4-(3-플루오로-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민이 조제되었다. MS (ESI)  $m/z$  191.8  $[M+H]^+$ .

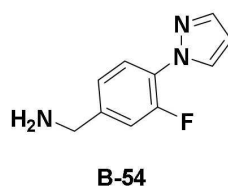
[0885] 중간체 B-53. (4-(2-메틸-1H-피롤-1-일)페닐)메탄아민



[0886]

[0887] 실시예 6에 개설했던 상태에 따라 4-(2-메틸-1H-피롤-1-일)페닐)메탄아민이 조제되었다. MS (ESI)  $m/z$  182.9  $[M+H]^+$ .

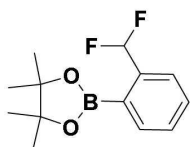
[0888] 중간체 B-54: (3-플루오로-4-(1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민



[0889]

[0890] 실시예 6에 따라 (3-플루오로-4-(1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민이 3,4-디플루오로벤조니트릴로부터 조제되었다.

[0891] 중간체 B-55. 2-(2-(디플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란

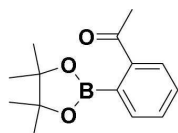


**B-55**

[0892]

[0893] 실시예 1의 단계 4에 따라 2-(2-(디플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란을 1-브로모-2-(디플루오로메틸)벤젠으로부터 무색 오일로서 수득하였다. GC-MS (EI)  $m/z$  254.1  $[M]^+$ .

[0894] 중간체 B-56. 1-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)에탄-1-온

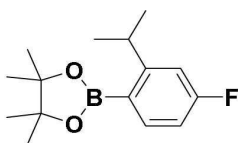


**B-56**

[0895]

[0896] 실시예 1의 단계 4에 따라 1-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)에탄-1-온을 1-(2-브로모페닐)에탄-1-온으로부터 갈색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  246.8  $[M+H]^+$ .

[0897] 중간체 B-57. 2-(4-플루오로-2-이소프로필페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란

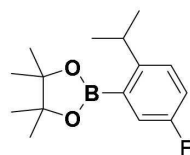


**B-57**

[0898]

[0899] 실시예 1에 따라 2-(4-플루오로-2-이소프로필페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란을 2-브로모-4-플루오로페놀로부터 황색 오일로서 합성하였다.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.42-7.37 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 1.29 (d,  $J$  = 6.80 Hz, 6H), 1.18-1.06 (m, 12H).

[0900] 중간체 B-58. 2-(5-플루오로-2-이소프로필페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란

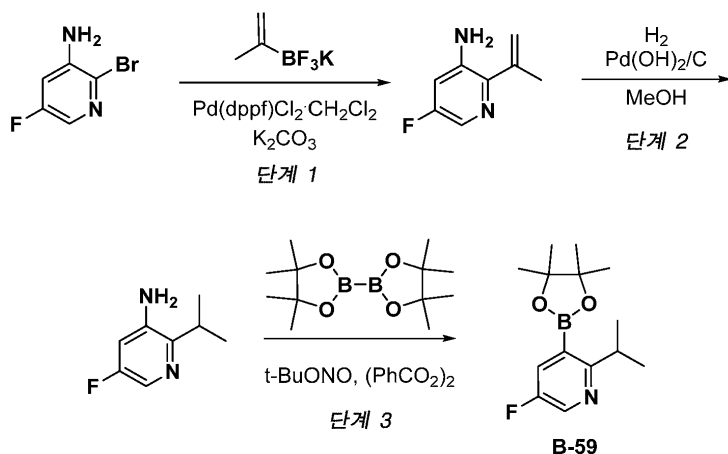


**B-58**

[0901]

[0902] 실시예 1에 따라서 2-(5-플루오로-2-이소프로필페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란을 2-브로모-5-플루오로페놀로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  265  $[M+H]^+$ .

[0903] 중간체 B-59. 5-플루오로-2-이소프로필-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘



[0904]

[0905] 단계 1. 5-플루오로-2-(프로판-1-엔-2-일)피리딘-3-아민

[0906] 질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 100 mL 플라스크에서, 2-브로모-5-플루오로피리딘-3-아민 (1g, 5.24mmol), 칼륨 이소프로페닐트리플루오로보레이트 (852mg, 5.76mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (427mg, 0.52mmol), 탄산칼륨 (1.445g, 10.46mmol), 1,4-디옥산(40 mL) 및 물(5 mL)의 혼합물을 105℃에서 6시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 그리고 EtOAc (3×50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/100 내지 1/3 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 700mg(88%)의 5-플루오로-2-(프로판-1-엔-2-일)피리딘-3-아민을 회백색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 152.9 [M+H]<sup>+</sup>.

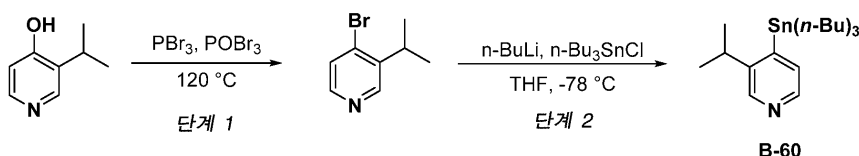
[0907] 단계 2. 5-플루오로-2-이소프로필피리딘-3-아민

[0908] 5-플루오로-2-(프로판-1-엔-2-일)피리딘-3-아민 (700mg, 4.60mmol), MeOH (20 mL) 및 탄소상의 수산화팔라듐 (≥75% Pd, 500mg)을 수소 분위기에 두었고 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 진공 하에 농축시켜 5-플루오로-2-(프로판-2-일)피리딘-3-아민 500mg(70%)을 연황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 155.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0909] 단계 3. 5-플루오로-2-이소프로필-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘

[0910] 5-플루오로-2-(프로판-2-일)피리딘-3-아민 (500mg, 3.24mmol), 아세토니트릴 (3 mL), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란 (907mg, 3.57mmol) 및 벤조일 과산화물 (78mg, 0.30mmol)의 혼합물을 tert-부틸 아질산염 (501mg, 4.86mmol)으로 주위 온도에서 교반하면서 처리하였다. 수득한 용액을 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (1/100 내지 1/10 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 140mg (16%)의 5-플루오로-2-(프로판-2-일)-3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘을 적색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 266.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0911] 실시예 20: 중간체 B-60. 3-이소프로필-4-(트리부틸스탄닐)피리딘



[0912]

[0913] 단계 1. 4-브로모-3-이소프로필피리딘

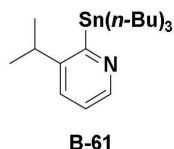
[0914] (실시예 1의 단계 1-2에 따라 3-브로모피리딘-4-올로부터 합성된) 3-(프로판-2-일)피리딘-4-올 (1g, 7.29mmol), 인 트리브로마이드 (2.13g, 7.87mmol) 및 포스포릴 브로마이드 (2.14g, 7.46mmol)의 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 얼음/물(20 mL)에 붓고, pH 값을 2N NaOH로 8에 맞추어 조정하였다. 수득한 용액을 DCM(2×100 mL)으로 추출하고, 유기층을 조합하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키

고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (1/99 내지 25/75 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 500mg(34%)의 4-브로모-3-(프로판-2-일)피리딘을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  199.9, 201.9  $[M+H]^+$ .

**단계 2. 3-이소프로필-4-(트리부틸스탄닐)피리딘**

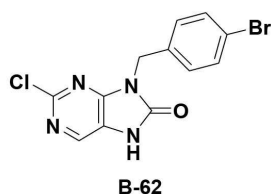
질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 플라스크에서, THF(8 mL) 중의 4-브로모-3-(프로판-2-일)피리딘 (600mg, 3.00mmol)의 용액을 -78℃에서 *n*-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M, 1.2 mL, 3.00mmol)으로 적가하여 처리하였고, 수득한 용액을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 트리부틸클로로스탄난 (1.04g, 3.18mmol)을 첨가하고, 수득한 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액(10 mL)을 첨가하여 켄칭시키고, 수득한 용액을 EtOAc (2×10 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/99 내지 25/75 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여, 180mg(15%)의 3-이소프로필-4-(트리부틸스탄닐)피리딘을 무색 오일로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 5.40 Hz, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 1.65-1.49 (m, 6H), 1.41-1.22 (m, 18H), 0.99-0.84 (m, 9H).

**중간체 B-61. 3-이소프로필-2-(트리부틸스탄닐)피리딘**



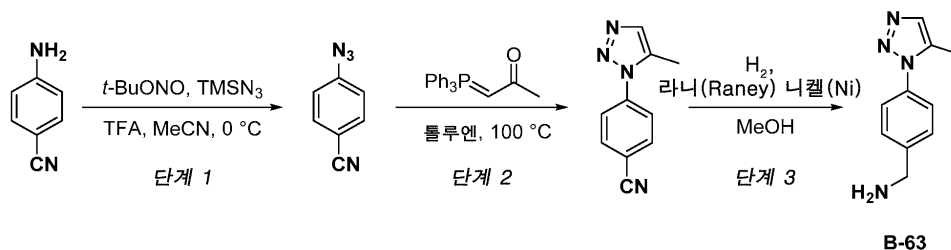
(실시예 1의 단계 1 및 2에 따라 3-브로모 피리딘-2-올로 조제된) 3-이소프로필피리딘-2-올을 사용하여 실시예 20에 따라 3-이소프로필-2-(트리부틸스탄닐)피리딘을 무색 오일로서 제조하였다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.58 (br s, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 1.65-1.17 (m, 24H), 0.91-0.75 (m, 9H).

**중간체 B-62. 9-(4-브로모벤질)-2-클로로-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온**



실시예 18에 따라 9-(4-브로모벤질)-2-클로로-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 (4-브로모페닐)메탄아민으로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  341  $[M+H]^+$ .

**중간체 B-63. (4-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)메탄아민**



**단계 1. 4-아지도벤조니트릴**

TFA(3.25 mL) 및 아세트ونی트릴(100 mL) 중의 4-아미노벤조니트릴 (5g, 42.32 mmol)의 혼합물을 0℃에서 교반하면서 *tert*-부틸 아질산염 (7.55g, 73.22mmol) 및 아지도트리메탄(6.75 mL)으로 적가하여 처리하였다. 수득된 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이후 물 (50 mL)에 붓고, 그리고 EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다.

[0927] 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(1/3 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 4-아지도벤조니트릴 3.8g(62%)을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  145.1  $[M+H]^+$ .

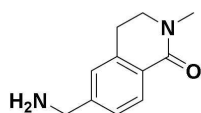
[0928] 단계 2. 4-(5-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조니트릴

[0929] 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 4-아지도벤조니트릴 (2g, 13.88mmol), 1-(트리페닐-λ<sup>5</sup>-포스판일리텐)프로판-2-온 (4.4g, 13.82mmol) 및 톨루엔(25 mL)의 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 그리고 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1:1 EtOAc/PE로 용리됨)로 정제하여 2.1g (82%)의 4-(5-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조니트릴을 연황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  185.1  $[M+H]^+$ .

[0930] 단계 3. (4-(5-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)메탄아민

[0931] 실시예 10에 따라 4-(5-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)메탄아민을 4-(5-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조니트릴로부터 연황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  189.0  $[M+H]^+$ .

[0932] **중간체 B-64. 6-(아미노메틸)-2-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온**

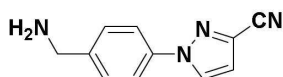


**B-64**

[0933]

[0934] 실시예 19에 따라 6-(아미노메틸)-2-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2*H*)-온을 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  191.0  $[M+H]^+$ .

[0935] **중간체 B-65. 1-(4-(아미노메틸)페닐)-1*H*-피라졸-3-카르보니트릴**

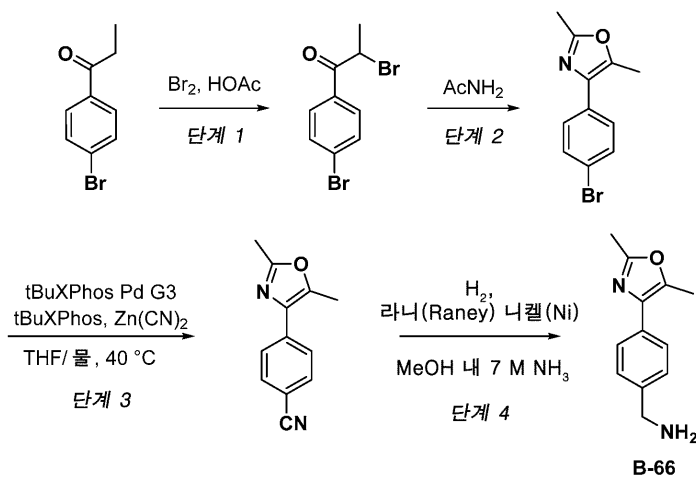


**B-65**

[0936]

[0937] 실시예 15에 따라 1-(4-(아미노메틸)페닐)-1*H*-피라졸-3-카르보니트릴을 1*H*-피라졸-3-카르보니트릴로부터 무색 오일로서 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  199.0  $[M+H]^+$ .

[0938] **중간체 B-66. (4-(2,5-디메틸옥사졸-4-일)페닐)메탄아민**



**B-66**

[0939]

[0940] 단계 1. 2-브로모-1-(4-브로모페닐)프로판-1-온

[0941] 1-(4-브로모페닐)프로판-1-온 (10g, 46.93mmol) 및 아세트산(20 mL)의 혼합물을 브롬 (8.2g, 51.31mmol)을 적가하여 처리하고, 수득한 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1:10 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 5.0g(36%)의 2-브로모-1-(4-브로모페닐)프로판-1-온을 황색 고형물 ( $R_f = 0.4$  (25% EtOAc/PE 중))로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96-7.77 (m, 2H), 7.72-7.54 (m, 2H), 5.21 (q,  $J = 6.60$  Hz, 1H), 1.89 (d,  $J = 6.60$  Hz, 3H).

[0942] 단계 2. 4-(4-브로모페닐)-2,5-디메틸옥사졸

[0943] 2-브로모-1-(4-브로모페닐)프로판-1-온 (4.0g, 13.70mmol) 및 아세트아미드 (814mg, 13.78mmol)의 혼합물을 135℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 포화된 탄산칼륨 용액(100 mL)에 붓고, 이어서 EtOAc (2×150 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/10 EtOAc/PE로 용리)로 정제하여 2.3g(67%)의 4-(4-브로모페닐)-2,5-디메틸옥사졸을 연황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  251.6, 253.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

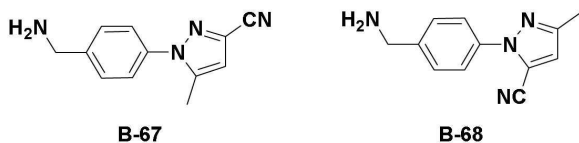
[0944] 단계 3. 4-(2,5-디메틸옥사졸-4-일)벤조니트릴

[0945] 실시예 17의 단계 4에 따라 4-(2,5-디메틸옥사졸-4-일)벤조니트릴을 4-(4-브로모페닐)-2,5-디메틸옥사졸로부터 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  199.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0946] 단계 4. (4-(2,5-디메틸옥사졸-4-일)페닐)메탄아민

[0947] 실시예 8의 단계 3에 따라 (4-(2,5-디메틸옥사졸-4-일)페닐)메탄아민을 4-(2,5-디메틸옥사졸-4-일)벤조니트릴로부터 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  203.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

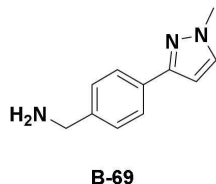
[0948] **중간체 B-67, 1-(4-(아미노메틸)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 및 중간체 B-68, 1-(4-(아미노메틸)페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보니트릴**



[0949]

[0950] 실시예 15에 따라 1-(4-(아미노메틸)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴과 1-(4-(아미노메틸)페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보니트릴의 혼합물(약 1:1)을 5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴로부터 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  212.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

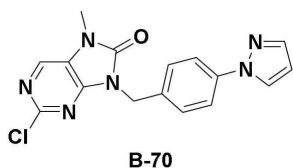
[0951] **중간체 B-69: (4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)메탄아민**



[0952]

[0953] 실시예 15의 단계 2에 따라 표제의 화합물을 조제하는데 3-브로모-1-메틸-1H-피라졸과(실시예 7의 단계 1에 따라 4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)-메틸)페닐)보르산의 반응으로부터 형성된 tert-부틸(4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질)카바메이트를 사용하였다. MS (ESI)  $m/z$  188.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

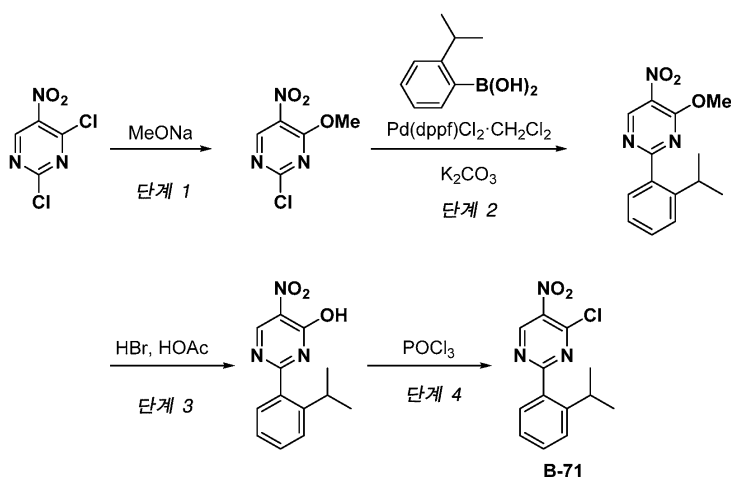
[0954] 중간체 B-70. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-클로로-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[0955]

[0956] 실시예 33에 따라 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-클로로-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 조제하는 데 (실시예 18에 따라 중간체 B-17로부터 조제된) 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-클로로-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 사용하였다. MS (ESI)  $m/z$  341 [M+H]<sup>+</sup>.

[0957] 실시예 21: 중간체 B-71. 4-클로로-2-(2-이소프로필페닐)-5-니트로피리미딘



[0958]

[0959] 단계 1. 2-클로로-4-메톡시-5-니트로피리미딘

[0960] -30℃에서 MeOH (1 L) 중 2,4-디클로로-5-니트로피리미딘 (50g, 257.76mmol)의 용액을 MeOH (500 mL) 중 나트륨 메탄올레이트 (13.9g, 257mmol)의 용액을 적가하여 처리하고, 그리고 수득된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 진공 하에 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(1-10% EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 정제하여 10g (20%)의 2-클로로-4-메톡시-5-니트로피리미딘을 백색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  190 [M+H]<sup>+</sup>.

[0961] 단계 2. 2-(2-이소프로필페닐)-4-메톡시-5-니트로피리미딘

[0962] 1,4-디옥산 (200 mL) 및 물 (50 mL) 중 2-클로로-4-메톡시-5-니트로피리미딘 (11g, 58mmol), (2-이소프로필페닐)보론산 (9.52g, 58mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.73g, 5.80mmol) 및 칼륨 카르보네이트 (16.02g, 116mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(1-10% EtOAc/PE의 구배로 용리됨)로 정제하여 10g (63%)의 2-(2-이소프로필페닐)-4-메톡시-5-니트로피리미딘을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  274 [M+H]<sup>+</sup>.

[0963] 단계 3. 2-(2-이소프로필페닐)-5-니트로피리미딘-4-올

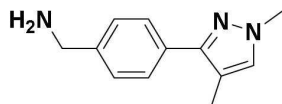
[0964] 아세트산(100 mL) 중의 2-(2-이소프로필페닐)-4-메톡시-5-니트로피리미딘 (6g, 22mmol) 및 33% 브롬화수소의 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물/얼음(300 mL)에 붓고 DCM(2×200 mL)으로 추출하였다. 유기층을 조합하고 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 5g (88%)의 2-(2-이소프로필페닐)-5-니트로피리미딘-4-올을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  260 [M+H]<sup>+</sup>.

[0965] 단계 4. 4-클로로-2-(2-이소프로필페닐)-5-니트로피리미딘

[0966] 2-(2-이소프로필페닐)-5-니트로피리미딘-4-올(5g, 19.3mmol) 및 인(V) 옥시클로라이드(100 mL)의 혼합물을 90℃

에서 2 시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 그리고 실리카 겔 크로마토그래피 (1-10% EtOAc/PE의 구배로 용리됨)로 정제하여 2.7g (50%)의 4-클로로-2-(2-이소프로필페닐)-5-니트로피리미딘을 황색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.35 (s, 1H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.64-7.48 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 1.30 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H). MS (ESI)  $m/z$  278.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0967] 중간체 B-72: (4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)메탄아민

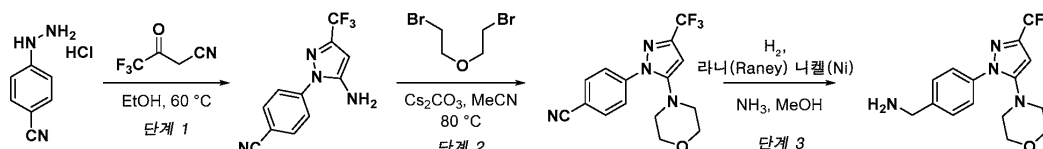


B-72

[0968]

[0969] 중간체 B-69의 조제의 경우와 유사한 순서를 사용하여, (4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)메탄아민을 (실시에 9의 조건을 사용하여 3-브로모-4-메틸-1H-피라졸로부터 수득한) 3-브로모-1,4-디메틸-1H-피라졸로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  202.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0970] 중간체 B-73: (4-(5-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민



B-73

[0971]

[0972] 단계 1. 4-(5-아미노-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[0973] 4-히드라진일벤조니트릴 하이드로클로라이드 (742mg, 4.37mmol), 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부탄니트릴 (500mg, 3.65mmol) 및 EtOH(10 mL)의 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 그리고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (3/7 EtOAc/PE로 용리됨)로 정제하여 181mg (20%)의 4-(5-아미노-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  253.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

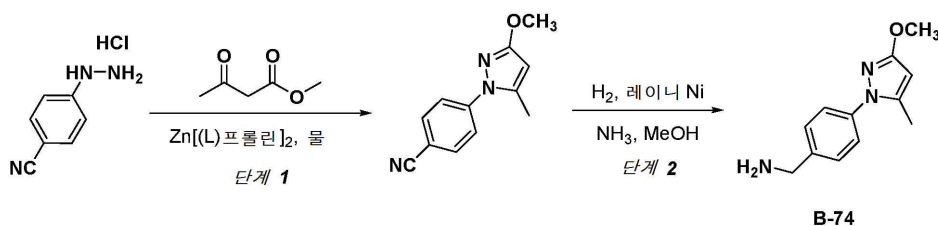
[0974] 단계 2. 4-(5-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[0975] 밀봉된 관에서 4-(5-아미노-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴 (130mg, 0.52mmol), 1-브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄 (1.052g, 4.54mmol), 탄산세슘 (503mg, 1.54mmol) 및 아세트니트릴(5 mL)의 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 그리고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1:3 EtOAc/PE로 용리됨)로 정제하여 120mg (72%)의 4-(5-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  323.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0976] 단계 3. (4-(5-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민

[0977] 실시예 8의 단계 3에 따라 (4-(5-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민을 4-(5-모르폴리노-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴로부터 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  327.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0978] 중간체 B-74: (4-(3-메톡시-5-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민



[0979]

[0980] 단계 1. 4-(3-메톡시-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

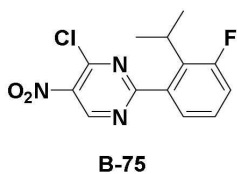
[0981] (L)-프롤린 (1.0g, 8.69mmol), MeOH(20 mL), 트리에틸아민(1.2 mL) 및 아연 아세테이트 (796mg, 4.34mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반하고 침전물을 여과하여 수집하고, 진공하에 건조시켜 1.4g(미정제)의 Zn[(L)프롤린]<sub>2</sub>를 백색 고형물로서 수득하였다.

[0982] 4-히드라진일벤조니트릴 하이드로클로라이드 (1.69g, 9.96mmol), 메틸 3-옥소부타노에이트 (1.16g, 9.96mmol), 물(10 mL) 및 Zn [(L) 프롤린]<sub>2</sub> (293mg, 0.99mmol)의 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고 EtOAc(3×50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/9 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 120mg(6%)의 4-(3-메톡시-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  213.9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0983] 단계 2. (4-(3-메톡시-5-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민

[0984] 실시예 8의 단계 3에 따라 4-(3-메톡시-5-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민을 4-(3-메톡시-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴로부터 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  218.2 [M+H]<sup>+</sup>.

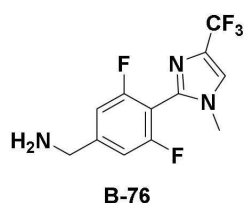
[0985] 중간체 B-75. 4-클로로-2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-5-니트로피리미딘



[0986]

[0987] 실시예 21에 따라 4-클로로-2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-5-니트로피리미딘은 2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란으로부터 조제되었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.34 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 1H), 3.45-3.29 (m, 1H), 1.42-1.27 (m, 6H). MS (ESI)  $m/z$  295.9 [M+H]<sup>+</sup>.

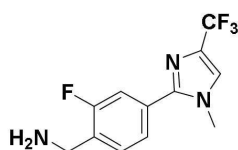
[0988] 중간체 B-76: (3,5-디플루오로-4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민



[0989]

[0990] 중간체 B-23의 조제와 유사한 방식으로, (3,5-디플루오로-4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민은 3,5-디플루오로-4-포르밀벤조니트릴로부터 시작하는 녹색 오일로서 조제되었다. MS (ESI)  $m/z$  291.9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0991] 중간체 B-77: (2-플루오로-4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민

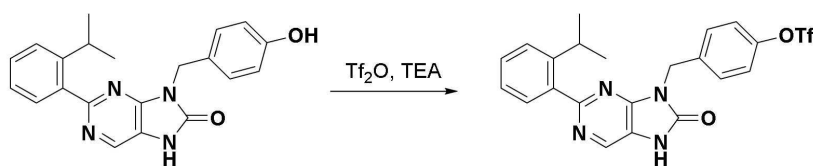


B-77

[0992]

[0993] 중간체 B-23의 조제와 유사한 방식으로, (2-플루오로-4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민은 2-플루오로-4-포르밀벤조니트릴로부터 조제되었다.

[0994] 중간체 B-78. 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐 트리플루오로메탄설포네이트



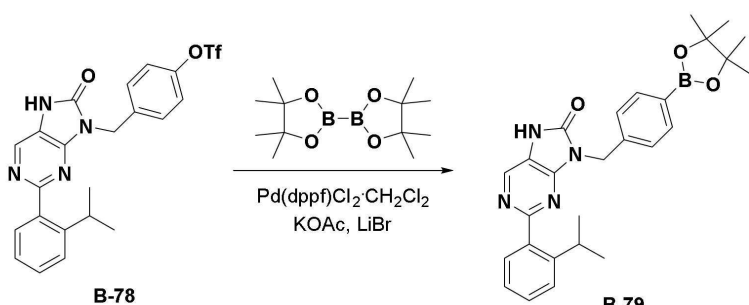
B-94

B-78

[0995]

[0996] -25℃에서 중간체 B-94 (5g, 13.87 밀리몰), 트리에틸아민 (6.20mL, 44.69 밀리몰) 및 DCM(100mL)의 혼합물을 트리플루오로메탄설포닉산 무수물 (4.30g, 15.23mmol)의 용액에 적가하여 처리하고, 수득한 용액을 -25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고, DCM (3×200 mL)으로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (먼저 0 내지 100% EtOAc/PE의 구배, 이어서 0 내지 10% MeOH/DCM의 구배로 용리함)에 의해 1차 정제하여 조 생성물 (100% EtOAc에서  $R_f = 0.1$ )을 수득하였고,  $C_{18}$ -역상 실리카겔 크로마토그래피 (5-95% 아세토니트릴/ $NH_4HCO_3$  용액 (0.05%)의 구배로 용리함)를 사용하여 2차 정제하여 (1.02g, 14.9%)의 순수한 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐 트리플루오로메탄설포네이트를 회백색 고형물로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.60 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 5H), 7.42-7.34(m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.40-3.31 (m, 1H), 1.04 (d,  $J = 6.90$  Hz, 6H).MS (ESI)  $m/z$  493  $[M+H]^+$ .

[0997] 실시예 22: 중간체 B-79.2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



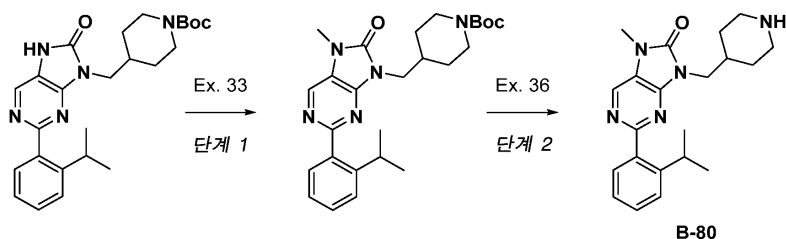
B-78

B-79

[0998]

[0999] 질소 분위기 하에, 1,4-디옥산(30 mL) 중에서 중간체 B-78 (약 80% 순도, 300mg, 0.49 밀리몰), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (774.4mg, 3.05mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (49.76mg, 0.06mmol), 아세트산칼륨 (515.8mg, 5.26mmol) 및 리튬 브로마이드 (106.1mg, 1.23mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 농축시키고, 그리고 prep-TLC (1:20 MeOH/DCM로 용리됨)로 정제하여 110mg의 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (HPLC에 의한 약 69% 순도, 비스(디페닐포스포노)페로센 디옥시드로 오염됨)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  471  $[M+H]^+$ .

[1000] 실시예 23: 중간체 B-80. 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(피페리딘-4-일메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[1001]

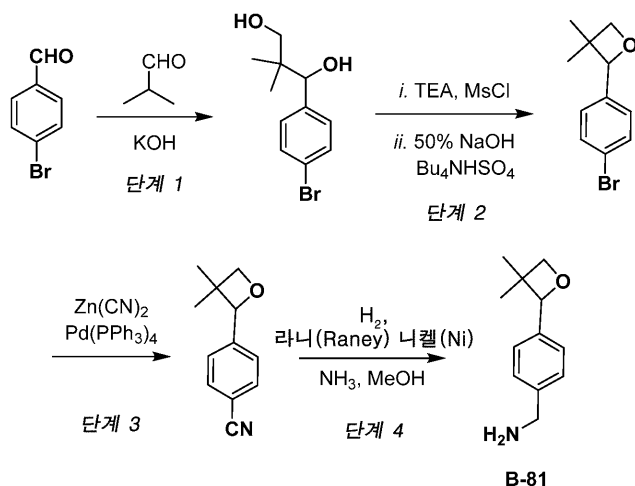
[1002] 단계 1. tert-부틸 4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1003] 실시예 33에 따라 tert-부틸 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 31에 따라 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트로부터 수득됨)를 사용하여 tert-부틸 4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  466.2  $[M+H]^+$ .

[1004] 단계 2. 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(피페리딘-4-일메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1005] 실시예 36에 따라 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(피페리딘-4-일메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 tert-부틸 4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트로부터 연황색 고형물로서 합성하였다.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H), 7.55-7.35 (m, 3H), 7.30-7.15 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.99-2.82 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.30-1.01 (m, 8H). MS (ESI)  $m/z$  366.2  $[M+H]^+$ .

[1006] 간체 B-81. (4-(3,3-디메틸옥세탄-2-일)페닐)메탄아민



[1007]

[1008] 단계 1. 1-(4-브로모페닐)-2,2-디메틸프로판-1,3-디올

[1009] 4-브로모벤즈알데하이드 (21.6g, 116.75mmol), 2-메틸프로판알 (18g, 249.63mmol) 및 MeOH(200 mL)의 혼합물은 0°C에서 2N 수성 수산화칼륨 용액(125 mL)의 용액을 서서히 첨가하여 처리하였다. 수득된 용액을 67°C에서 16시간 동안 교반하고, 이후 주위 온도까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 농축하여 MeOH를 제거하고 물(100 mL)로 처리하였다. 수득한 용액을 EtOAc (3×100 mL)으로 추출하고, 이후 유기층을 조합하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM으로 분쇄하고, 여과하고, 농축시켜 18g(59%)의 1-(4-브로모페닐)-2,2-디메틸프로판-1,3-디올을 백색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  241.2, 243.2  $[M+H_2O]^+$ .

[1010] 단계 2. 2-(4-브로모페닐)-3,3-디메틸옥세탄

[1011] 1-(4-브로모페닐)-2,2-디메틸프로판-1,3-디올 (8g, 30.87mmol), DCM(100 mL) 및 트리에틸아민 (3.12g,

30.83mmol)의 혼합물을 메탄설포닐 클로라이드 (3.90g, 34.05mmol)을 0℃에서 서서히 첨가하여 처리하고, 수득한 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 물(2×100 mL)로 세정하고, 50% 수성 NaOH 용액(15.5 mL)에 부었다. 그 다음 테트라부틸암모늄 수소 설페이트 (0.23g, 6.77mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 4 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 반응 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 DCM (2×100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/20 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 3.3g (44%)의 2-(4-브로모페닐)-3,3-디메틸옥세탄을 황색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58-7.41 (m, 2H), 7.21-7.08 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 5.60 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 5.60 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

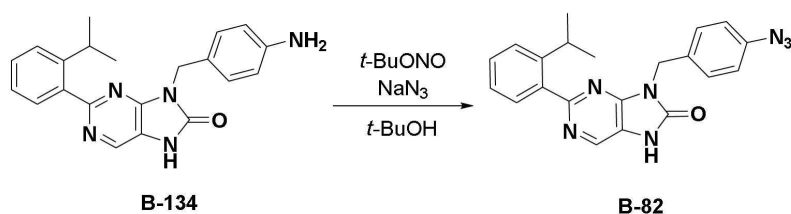
### [1012] 단계 3. 4-(3,3-디메틸옥세탄-2-일)벤조니트릴

실시에 25의 단계 5에 따라 4-(3,3-디메틸옥세탄-2-일)벤조니트릴을 황색 오일로서 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71-7.63 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.60 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 5.60 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

### [1014] 단계 4. (4-(3,3-디메틸옥세탄-2-일)페닐)메탄아민

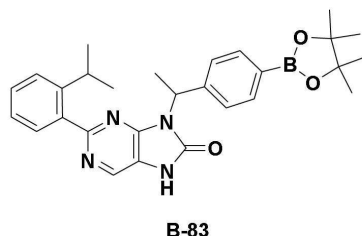
실시에 8의 단계 3에 따라 4-(3,3-디메틸옥세탄-2-일)페닐]메탄아민을 황색 오일로서 제조하였다. MS (ESI) *m/z* 192.2 [M+H]<sup>+</sup>.

### [1016] 중간체 B-82. 9-(4-아지도벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7, 9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



*t*-부탄올(10 mL) 및 물(0.5 mL) 중 아지드화나트륨(490mg, 7.54mmol)의 용액을 중간체 **B-134** (950mg, 2.64mmol) 및 *t*-부틸아질산염(3.3g, 32.04mmol)을 첨가하여 처리하였다. 수득한 용액을 주위 온도에서 4시간 동안 교반한 다음, 염수(30 mL)에 붓고, 이어서 EtOAc(3×50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(2:1 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 303.4mg(30%)의 9-(4-아지도벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 황색 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.38-7.45 (m, 5H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.32-3.30 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* 386.1 [M+H]<sup>+</sup>.

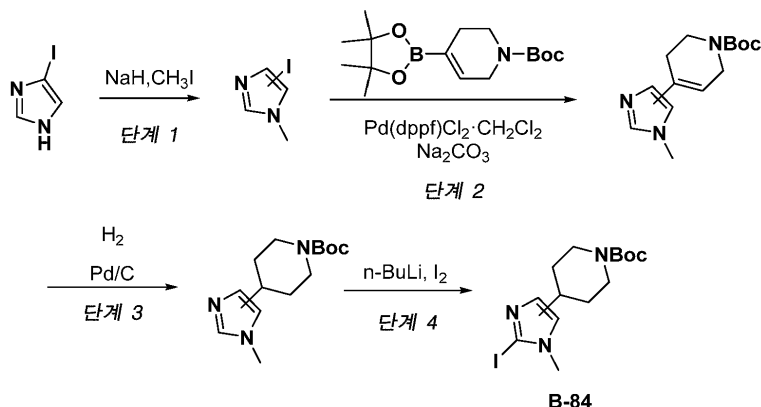
### [1019] 중간체 B-83. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



2-(2-이소프로필페닐)-9-(1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 1-(4-브로모페닐)에탄-1-아민에서 출발하여, 중간체 **B-79**와 유사한 방식으로 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 1H), 5.72-5.70 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (s,

12H), 1.03-1.00 (m, 6H). MS (ESI)  $m/z$  485.2  $[M+H]^+$ .

[1022] 중간체 B-84, *tert*-부틸 4-(2-아이오도-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 4-(2-아이오도-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[1023]

[1024] 단계 1. 4-아이오도-1-메틸-1*H*-이미다졸 및 5-아이오도-1-메틸-1*H*-이미다졸

[1025] 0℃에서 질소 분위기 하에, THF(50 mL) 중의 4-아이오도-1*H*-이미다졸 (5.82g, 30.00mmol)의 용액을 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산물, 1.44g, 36.00mmol)을 조금씩 첨가하여 처리하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 아이오도메탄 (2.8 mL, 45.00mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 그리고 EtOAc (2×100 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 6.24g(90%)의 4-아이오도-1-메틸-1*H*-이미다졸 및 5-아이오도-1-메틸-1*H*-이미다졸의 약 3:1 혼합물을 연황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  209  $[M+H]^+$ .

[1026] 단계 2. *tert*-부틸 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트

[1027] 물 (60 mL) 및 1,4-디옥산 (300 mL) 중 4-아이오도-1-메틸-1*H*-이미다졸 및 5-아이오도-1-메틸-1*H*-이미다졸 (6.24g, 30.00mmol), *tert*-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-5,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트 (11.1g, 36.00mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.45g, 3.00mmol) 및 탄산나트륨 (6.36g, 60.00mmol)의 약 3:1 혼합물을 질소 분위기 하에서 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)에 붓고, 그리고 물 (2×100 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1 내지 5% DCM/MeOH의 구배로 용리함)로 정제하여 5g (57%)의 *tert*-부틸 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트의 약 3:1 혼합물을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  264  $[M+H]^+$ .

[1028] 단계 3. *tert*-부틸 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트

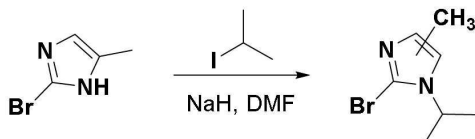
[1029] MeOH (100 mL) 중 탄소상 팔라듐 (10 중량%, 5g) 및 *tert*-부틸 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트 (5g, 19.01mmol)의 약 3:1 혼합물을 탈기시키고, 수소로 여러 차례 재충전하고, 그리고 이후 수소로 충전하였다. 수득된 혼합물을, 여과하고 진공 하에서 농축시키기 이전에, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하여, 1.7g (34%)의 *tert*-부틸 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 약 3:1 혼합물을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  266  $[M+H]^+$ .

[1030] 단계 4. *tert*-부틸 4-(2-아이오도-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 4-(2-아이오도-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트

[1031] THF (15 mL) 중에서 *tert*-부틸 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트와 *tert*-부틸 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 약 3:1 혼합물 (1.67g, 6.30mmol)을, -78℃에서 *n*-부틸리튬 (THF 중 2.5 M, 3 mL, 7.56mmol)에 적가하여 처리하였다. 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반한 후, THF(15

mL) 중  $I_2$  (4.79g, 18.87mmol)의 용액을 첨가하고, 수득한 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액 (100 mL)에 붓고, 그리고 이후 EtOAc ( $3 \times 30$  mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1 내지 50% EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 정제하여 1.16g (47%)의 *tert*-부틸 4-(2-아이오도-1-메톡시-피페리딘-1-카르복실레이트)와 *tert*-부틸 4-(2-아이오도-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 약 3:1 혼합물을 연황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  392  $[M+H]^+$ .

[1032] **중간체 B-85, 2-브로모-1-이소프로필-4-메틸-1H-이미다졸 및 2-브로모-1-이소프로필-5-메틸-1H-이미다졸**

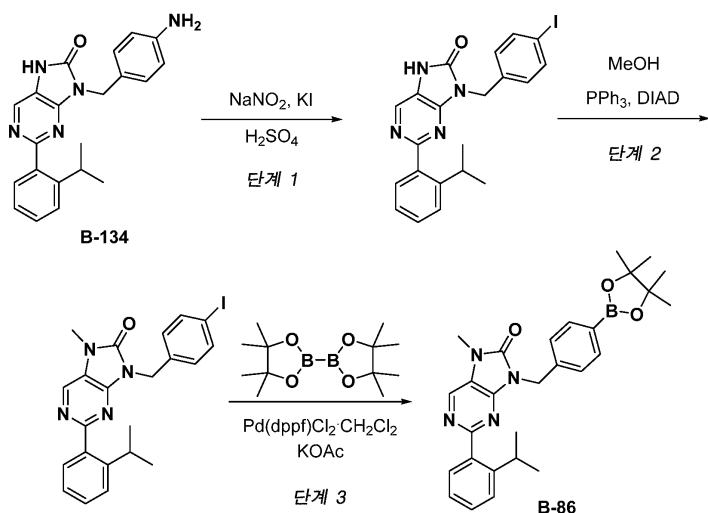


**B-85**

[1033]

[1034] 2-브로모-5-메틸-1H-이미다졸 (500mg, 3.13mmol) 및 DMF(10 mL)의 혼합물을 NaH (광유에서 60% 분산물, 250mg, 5.22mmol)를  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 조금씩 첨가하여 처리하였다.  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 30분 동안 교반한 후, 2-아이오도프로판 (639mg, 3.76mmol)을 첨가하고 수득한 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액(10 mL)에 붓고 EtOAc(10 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물 (20 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 진공 하에서 여과하고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1% 내지 3% EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 400mg (64%)의 2-브로모-1-이소프로필-4-메틸-1H-이미다졸과 2-브로모-1-이소프로필-5-메틸-1H-이미다졸의 약 8:1의 혼합물을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  203, 205  $[M+H]^+$ .

[1035] **중간체 B-86. 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온**



[1036]

[1037] 단계 1. 9-(4-아이오도벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1038]  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 중간체 **B-134** (4.8g, 13.35mmol)와 DMSO(13 mL)의 혼합물을 황산(16 mL)을 서서히 첨가하여 처리하였다. 1시간 동안 교반한 후, 물 (4 mL) 중 나트륨 니트라이트 (1.29g, 18.70mmol)의 용액을 첨가하고, 그리고 수득된 혼합물을  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였고, 이후  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 물 (20 mL) 중 칼륨 아이오다이드 (6.2g, 37.34mmol)의 용액을 적가하였다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고, 이후 물 (50 mL)에 붓고, DCM ( $3 \times 50$  mL)으로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(50-50% EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 5g (80%)의 9-(4-아이오도벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 적색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  471.1  $[M+H]^+$ .

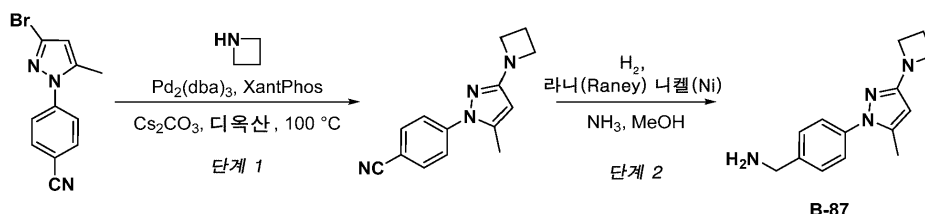
[1039] 단계 2. 9-(4-아이오도벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1040] 실시예 34에 따라 9-(4-아이오도벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 황색 고형물로서 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  485.1  $[M+H]^+$ .

[1041] 단계 3. 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1042] 실시예 22에 따라 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 합성하였다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.59 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.50-45 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.39-3.32 (m, 1H), 1.27(s, 12H), 1.05 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H). MS (ESI)  $m/z$  485.3  $[M+H]^+$ .

[1043] **중간체 B-87. (4-(3-(아제티딘-1-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민**



[1044]

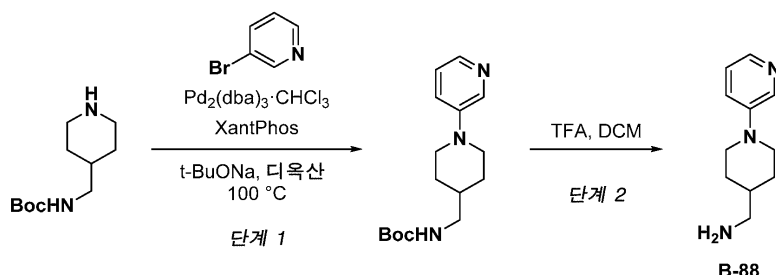
[1045] 단계 1. 4-(3-(아제티딘-1-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[1046] 질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에서, (실시예 6에 따라 3-브로모-5-메틸-1H-피라졸로부터 조제된) 4-(3-브로모-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴(1.0g, 3.82mmol), 아제티딘(218mg, 3.82mmol), 크산트포스 (221mg, 0.38mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (87mg, 0.10mmol), 탄산세슘 (3.108g, 9.54mmol) 및 1,4-디옥산(10 mL)의 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 그리고 DCM (3×10 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (3/7 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여, 200mg(22%)의 4-[3-(아제티딘-1-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  239.1  $[M+H]^+$ .

[1047] 단계 2. (4-(3-(아제티딘-1-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민

[1048] 실시예 8의 단계 3에 따라 4-(3-(아제티딘-1-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민을 4-(3-(아제티딘-1-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴로부터 녹색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  243.2  $[M+H]^+$ .

[1049] **실시예 24. 중간체 B-88. (1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메탄아민**



[1050]

[1051] 단계 1. tert-부틸((1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)카바메이트

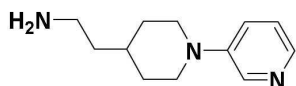
[1052] 질소의 불활성 분위기 하에 탈기되고 유지된 플라스크에서, 3-브로모 피리딘 (2g, 12.66mmol), tert-부틸(피페리딘-4-일메틸)카바메이트 (8.13g, 37.94mmol), 나트륨 tert-부톡사이드 (3.65g, 37.98mmol),  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  (1.32g, 1.28mmol), 크산트포스 (734mg, 1.27mmol) 및 1,4-디옥산(40 mL)의 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 그리고 EtOAc (3×40 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc/PE(1/4)로 용리시키는 플래시 크로마토그래피로 정제하여

*tert*-부틸((1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)카바메이트(3g, 81%)를 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  292  $[M+H]^+$ .

**단계 2. (1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메탄아민**

실시에 36에 따라 (1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메탄아민을 *tert*-부틸((1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)카바메이트로부터 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  192  $[M+H]^+$ .

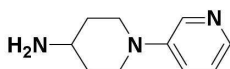
**중간체 B-89. 2-(1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)에탄-1-아민**



**B-89**

실시에 24에 따라, *tert*-부틸(2-(피페리딘-4-일)에틸)카바메이트로부터 2-(1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)에탄-1-아민을 황색 고형물로서 제조하였다 MS (ESI)  $m/z$  206  $[M+H]^+$ .

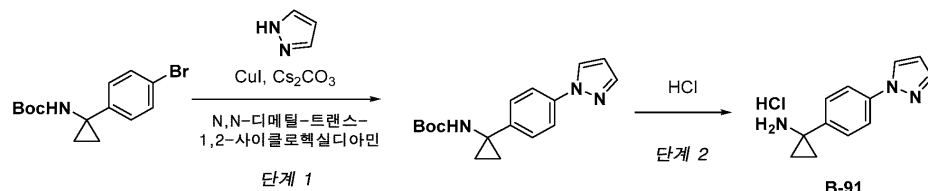
**중간체 B-90. 1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-아민**



**B-90**

실시에 24에 따라 1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-아민을 *tert*-부틸 피페리딘-4-일카바메이트로부터 황색 오일로서 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  178.0  $[M+H]^+$ .

**중간체 B-91. 1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드**



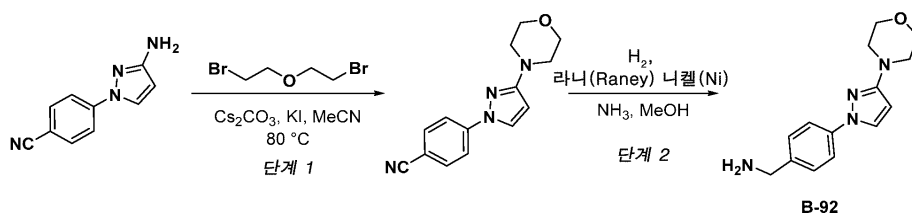
**단계 1. tert-부틸(1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)사이클로프로필)카바메이트**

실시에 4의 단계 1에 따라 *tert*-부틸(1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)사이클로프로필)카바메이트를 황색 고형물로서 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (br d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.44 (br s, 1H), 5.35 (br s, 1H), 1.44 (br s, 9H), 1.26 (br d,  $J = 15.5$  Hz, 4H). MS (ESI)  $m/z$  300.13  $[M+H]^+$ .

**단계 2. 1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드**

1,4-디옥산(3 mL) 중 *tert*-부틸(1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)사이클로프로필)카바메이트 (0.4g, 1.336mmol)의 용액에 HCl (4N 1,4-디옥산, 3 mL, 12mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 50°C로 1시간 동안 가열된 후, 주위 온도로 냉각되었다. 수득한 백색 고형물을 진공 여과를 하여 수집하고, 에테르로 세정하고 감압 하에 건조시켜 1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드(289mg, 92%)를 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  200.12  $[M+H]^+$ .

[1067] 중간체 B-92. (4-(3-모르폴리노-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민



[1068]

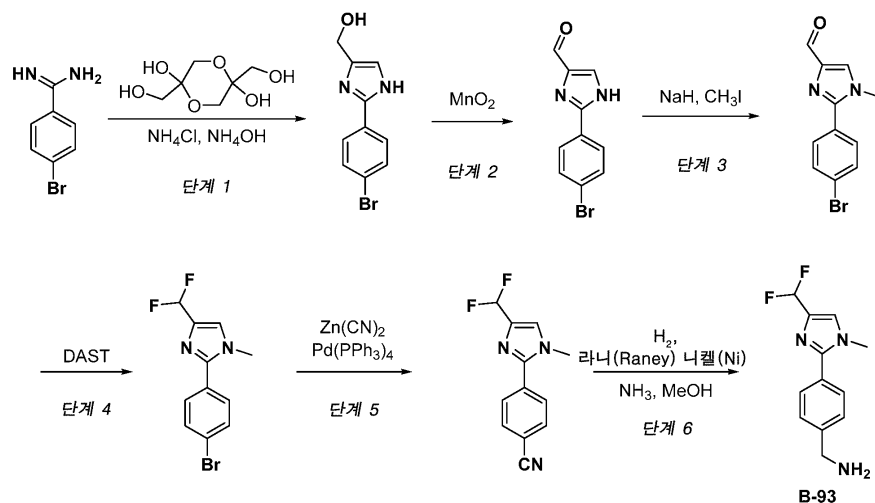
[1069] 단계 1. 4-(3-모르폴리노-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[1070] (실시예 16에서 조제된) 4-(3-아미노-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴 (3g, 16.29mmol), 1-브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄 (7.56g, 32.60mmol), 아이오딘화칼륨 (13.53g, 81.50mmol), 탄산세슘 (15.94g, 48.92mmol) 및 아세트니트릴(40 mL)의 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고, 그리고 EtOAc (3×50 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (0/100 내지 50/50 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 4-(3-모르폴리노-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴 2g(24%)을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  254.9  $[M+H]^+$ .

[1071] 단계 2. (4-(3-모르폴리노-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민

[1072] 실시예 8의 단계 3에 따라 (4-(3-모르폴리노-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민을 4-(3-모르폴리노-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴로부터 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  259.1  $[M+H]^+$

[1073] 실시예 25. 중간체 B-93. (4-(4-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민



[1074]

[1075] 단계 1. (2-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-4-일)메탄올

[1076] 4-브로모벤젠-1-카르복시미드아미드 (15g, 75.36mmol), 농축된 수산화암모늄(500 mL), 2,5-비스(하이드록시메틸)-1,4-디옥산-2,5-디올 (15g, 83.26mmol) 및 암모늄 클로라이드 (20g, 373.52mmol)의 혼합물을 80℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 수득한 침전물을 여과하여 수집하고 진공 하에 건조시켜 12g(60%)의 [2-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-4-일]메탄올을 갈색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  252.6, 254.6  $[M+H]^+$ .

[1077] 단계 2. 2-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-4-카르보알데하이드

[1078] [2-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-4-일] 메탄올 (4.5g, 17.07mmol), THF(80 mL) 및 MnO<sub>2</sub> (15.6g, 179.44mmol)의 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고 진공 하에서 농축시켜 3.3g (77%)의 2-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-4-카르보알데하이드를 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  250.8, 252.8  $[M+H]^+$ .

[1079] 단계 3. 2-(4-브로모페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카르보알데하이드

[1080] 실시예 9에 따라 2-(4-브로모페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카르보알데하이드를 황색 고형물로서 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  264.8, 266.8  $[M+H]^+$ .

[1081] 단계 4. 2-(4-브로모페닐)-4-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-이미다졸

[1082] 질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 100 mL 3-구 둥근 바닥 플라스크에서 2-(4-브로모페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카르보알데하이드 (630mg, 2.31mmol) 및 DCM(20 mL)을 0°C에서 교반하면서 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드 (2.86 mL, 23.05mmol)를 적가하여 처리하였다. 수득한 용액을 주위 온도에서 18시간 동안 교반한 후, 포화된 중탄산나트륨 용액(200 mL)에 붓고 DCM(4×100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (0/100 내지 70/30 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 678mg (56%)의 2-(4-브로모페닐)-4-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-이미다졸을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  286.9, 288.9  $[M+H]^+$ .

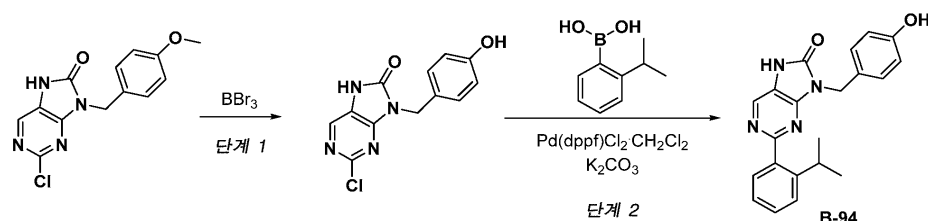
[1083] 단계 5. 4-(4-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴

[1084] 질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 25 mL 둥근 바닥 플라스크에서 2-(4-브로모페닐)-4-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-이미다졸 (578mg, 1.93mmol), DMF(5 mL), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (233mg, 0.20mmol) 및 시안화 아연(236mg, 2.01mmol)의 혼합물을 120°C에서 18시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고, 그리고 EtOAc (4×10 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 분취-TLC(1/1 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 4-[4-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일]벤조니트릴 150mg(30%)을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  234.2  $[M+H]^+$ .

[1085] 단계 6. (4-(4-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민

[1086] 실시예 8의 단계 3에 따라 4-[4-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일]페닐]메탄아민을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  237.9  $[M+H]^+$ .

[1087] 실시예 26: 중간체 B-94. 9-(4-하이드록시벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



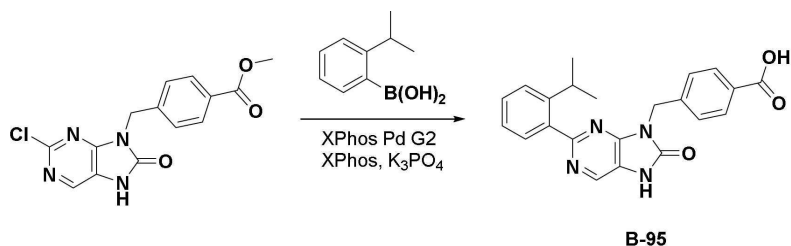
[1088] 단계 1. 2-클로로-9-(4-하이드록시벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1090] 0°C에서 질소 분위기 하에 [실시예 18에 따른 4-메톡시페닐]메탄아민으로부터 조제된 2-클로로-9-(4-메톡시벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (7g, 24.08mmol) 및 DCM(200 mL)의 혼합물을 붕소 트리브로마이드(DCM 중 1M, 121 mL, 121mmol)를 적가하여 처리하였다. 수득한 용액을 0°C에서 4시간 동안 교반하고, 이후 물/얼음 (500 mL)에 부었다. 진공 여과를 하여 고형물을 수집하고 진공 하에 건조시켜 4g(60%)의 2-클로로-9-(4-하이드록시벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 연황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  277  $[M+H]^+$ .

[1091] 단계 2. 9-(4-하이드록시벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1092] 실시예 1의 단계 1에 따라, 9-(4-하이드록시 벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 합성하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.46 (br s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.51-7.35 (m, 3H), 7.26-7.15 (m, 3H), 6.69 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.43-3.50 (m, 1H), 1.12 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H). MS (ESI)  $m/z$  361  $[M+H]^+$ .

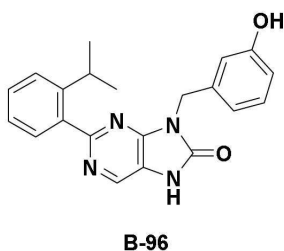
[1093] 실시예 27: 중간체 B-95. 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)벤조산



[1094]

[1095] 질소 분위기 하에, 실시예 18에 따라 메틸 4-(아미노메틸)벤조에이트 하이드로클로라이드로부터 조제된 메틸 4-((2-클로로-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)벤조에이트 (200mg, 0.628mmol), (2-이소프로필페닐)붕산 (154mg, 0.941mmol), 1M 인산칼륨 (1255 $\mu$ l, 1.255mmol), XPhos Pd G2(9.87mg, 0.013mmol) 및 XPhos (8.97mg, 0.019mmol)의 혼합물을 110℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, (2-이소프로필페닐)붕산(154mg, 0.941mmol), 1M 인산칼륨(1255 $\mu$ l, 1.255mmol), XPhos Pd G2(9.87mg, 0.013mmol) 및 XPhos(8.97mg, 0.019mmol)로 재충전하고 110℃까지 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고 EtOAc로 세정하였다. 수성층을 농축된 HCl로 pH 2까지 조심스럽게 산성화시키고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 조합된 산성 추출물을 염수로 세정하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 257mg (100% 수율)의 4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)벤조산을 백색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  389 [M+H]<sup>+</sup>.

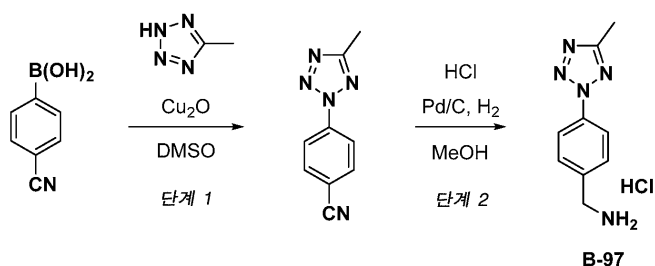
[1096] 중간체 B-96. 9-(3-하이드록시벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[1097]

[1098] 실시예 26과 유사한 순서에 따라, 9-(3-하이드록시벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 연황색 고형물로서 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.54 (br s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.43-7.02 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.75-6.51 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 3.49-3.40 (m, 1H), 1.09 (d,  $J$  = 6.90 Hz, 6H). MS (ESI)  $m/z$  361.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1099] 중간체 B-97. (4-(5-메틸-2H-테트라졸-2-일)페닐)메탄아민 하이드로클로라이드



[1100]

[1101] 단계 1. 4-(5-메틸-2H-테트라졸-2-일)벤조니트릴

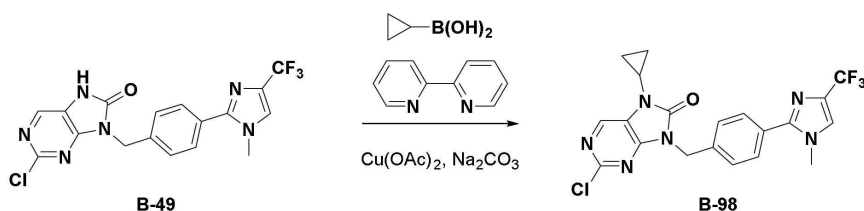
[1102] 구리(I) 옥사이드 (0.170g, 1.189mmol), 5-메틸-2H-테트라졸 (1g, 11.89mmol), (4-시아노페닐)붕산 (3.50g, 23.79mmol) 및 DMSO(20 mL)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 분위기 개방 상태로 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 여과하고, DCM 및 MeOH로 희석시키고, 그리고 재-충전하였다. 여과물을 물 (2x 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 그리고 농축했다. 실리카겔 크로마토그래피(0 내지 5% MeOH/DCM 구배)로 정제시켜 190mg(9%)의 4-(5-메틸-2H-테트라졸-2-일)벤조니트릴을 수득하

었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (s, 3 H) 7.80 (d,  $J$  = 8.50 Hz, 2H) 8.2 (d,  $J$  = 8.50 Hz, 2H).MS (ESI)  $m/z$  186.03  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1103] 단계 2. (4-(5-메틸-2H-테트라졸-2-일)페닐)메탄아민 하이드로클로라이드

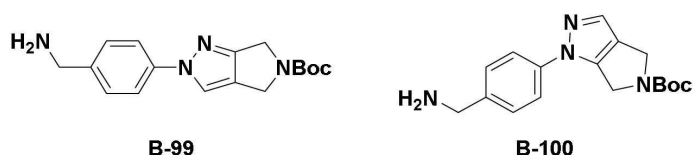
[1104] MeOH (30 mL) 중의 4-(5-메틸-2H-테트라졸-2-일)벤조니트릴 (190mg, 1.026mmol) 및 1N HCl (10 mL, 10.00mmol)의 용액을 질소로 5분 동안 탈기시키고, 10% Pd-C(100mg)로 처리하고, 40 psi 수소 분위기 하에 16시간 동안 진탕시켰다. 혼합물을 여과하고 여액을 건조시켜 176mg의 (4-(5-메틸-2H-테트라졸-2-일)페닐)메탄아민 하이드로클로라이드(76%)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 3.33 (s, 3 H) 4.02 - 4.27 (m, 2 H) 7.74 (d,  $J$  = 8.79 Hz, 2H) 8.09 (d,  $J$  = 8.79 Hz, 2 H) 8.33 - 8.68 (br, 2 H).MS (ESI)  $m/z$  190.06  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1105] **중간체 B-98. 2-클로로-7-사이클로프로필-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온**



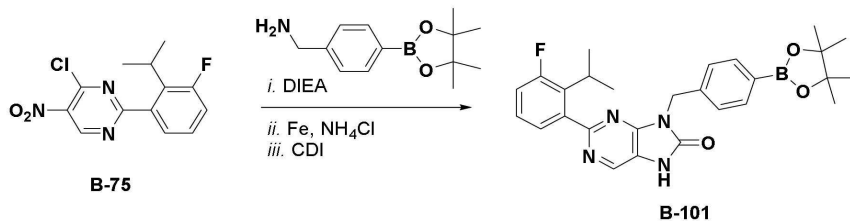
[1106] DCE/DMF (2:1, 3 mL) 중의 사이클로프로필붕산 (84mg, 0.979mmol), 중간체 **B-49** (200mg, 0.489mmol) 및 탄산나트륨 (104mg, 0.979mmol)의 혼합물을 고온의 DCE(1 mL) 중 구리(II) 아세테이트 (89mg, 0.489mmol) 및 2,2'-비피리딘 (76mg, 0.489mmol)의 현탁액으로 처리하고, 70°C에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 처리하였다. 유기층을 분리하고 수성 층을 DCM (3×10 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 잔류물로 농축시키고, 이를 실리카겔 크로마토그래피 (0-6% MeOH/DCM로 용리)로 정제하여 2-클로로-7-사이클로프로필-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(0.185g, 58% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :8.16 - 8.12 (m, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 1.15 (br d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 1.05 - 0.98 (m, 2H).MS (ESI)  $m/z$  449.00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1108] **중간체 B-99, tert-부틸 2-(4-(아미노메틸)페닐)-2,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(4H)-카르복실레이트 및 중간체 B-100, tert-부틸 1-(4-(아미노메틸)페닐)-4,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H)-카르복실레이트**



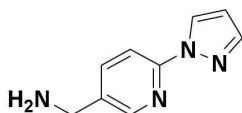
[1109] 실시예 6에 따라 tert-부틸 2-(4-(아미노메틸)페닐)-2,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(4H)-카르복실레이트 및 tert-부틸 1-(4-(아미노메틸)페닐)-4,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H)-카르복실레이트의 혼합물이 tert-부틸 2,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(4H)-카르복실레이트로부터 조제되었다. MS (ESI)  $m/z$  315  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1111] **실시예 28: 중간체 B-101. 2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온**



중간체 **B-75** (*i*-PrOH 중의 0.2M, 1.69 mL, 0.338mmol), (4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄아민 (*i*-PrOH 중의 0.2M, 1.86 mL, 0.372mmol) 및 DIEA (300 $\mu$ L, 1.72mmol)의 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH(1 mL), THF(1 mL) 및 물(1 mL)에 용해시키고 철 (55mg, 1mmol) 및 암모늄 클로라이드 (100mg, 2mmol)로 처리하였다. 반응물을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 먼의 마개로 여과하고 질소 스트림 하에 농축시켰다. 잔류물을 1N NaOH(2 mL)로 처리하고, EtOAc(2 $\times$ 2 mL)로 추출하고, 조합된 추출물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디옥산 (2 mL) 중 취하고, CDI (150mg, 900  $\mu$ mol)로 처리하고, 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 용액을 질소 스트림 하에서 농축시키고, 그리고 1N NaOH (2 mL)으로 처리하고, EtOAc (2 $\times$ 2 mL)로 추출시키고, 그리고 조합된 추출 물을 감압 하에 농축시켰다. Biotage Isolera(25g 컬럼, 10-80% EtOAc/헥산의 구배로 용리함)를 사용하여 정제 시켜 101mg(61% 수율)의 2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  489.2 [M+H]<sup>+</sup>.

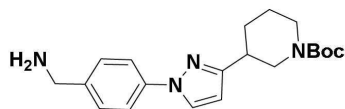
중간체 **B-102**: (6-(1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)메탄아민



**B-102**

실시에 6에 따라 (6-(1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)메탄아민을 6-클로로니코티닐리트릴로부터 황색 오일로서 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  175.2 [M+H]<sup>+</sup>.

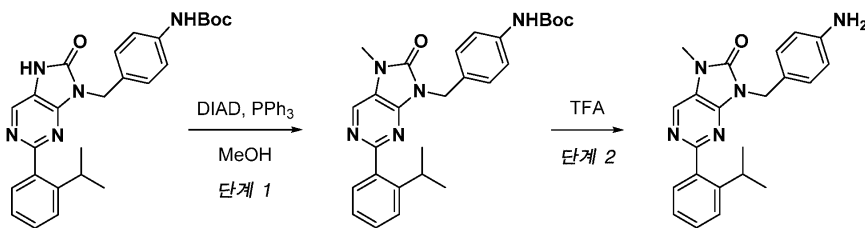
중간체 **B-103**. *tert*-부틸 3-(1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트



**B-103**

실시에 11에 따라, *tert*-부틸 3-(1-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 3-(1H-피라졸-3-일)피페리딘 디하이드로클로라이드로부터 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  357 [M+H]<sup>+</sup>

중간체 **B-104**. 9-(4-아미노벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



**B-104**

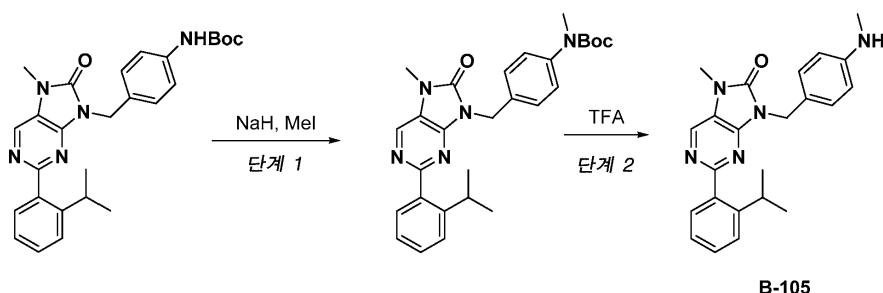
단계 1. *tert*-부틸(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)카바메이트

[1123] 실시예 34에 따라 (실시예 30에 기재된) *tert*-부틸 (4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-퓨린-9-일)메틸)페닐)카바메이트를 사용하여 *tert*-부틸 (4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-퓨린-9-일)메틸)페닐)카바메이트를 황색 고형물로서 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  474.2  $[M+H]^+$ .

[1124] 단계 2. 9-(4-아미노벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온

[1125] 실시예 36에 따라 9-(4-아미노 벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온을 연황색 고형물로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (s, 1H), 7.63-7.35 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.48 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 5.07 (br s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.15 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H). MS (ESI)  $m/z$  374.2  $[M+H]^+$ .

[1126] **중간체 B-105. 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(메틸아미노)벤질)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온**



[1127]

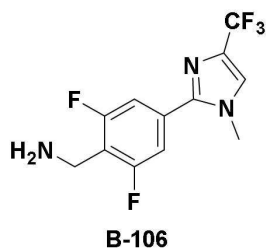
[1128] 단계 1. *tert*-부틸 (4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-퓨린-9-일)메틸)페닐)(메틸)카바메이트

[1129] 실시예 9에 기술된 조건을 사용하여 *tert*-부틸(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-퓨린-9-일)메틸)페닐)(메틸)카바메이트를 *tert*-부틸 (4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-퓨린-9-일)메틸)페닐)카바메이트로부터 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  488.3  $[M+H]^+$ .

[1130] 단계 2. 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(메틸아미노)벤질)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온

[1131] 실시예 36에 따라 2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(메틸아미노)벤질)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온을 *tert*-부틸 (4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-퓨린-9-일)메틸)페닐)(메틸)카바메이트로부터 제조하였다.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (s, 1H), 7.54-7.38 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.45 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 5.64 (q,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.62 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 3H), 1.15 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H). MS (ESI)  $m/z$  388.2  $[M+H]^+$ .

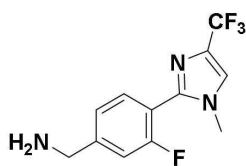
[1132] **중간체 B-106. (2,6-디플루오로-4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민**



[1133]

[1134] 중간체 **B-23**의 조제와 유사한 방식으로, (2,6-디플루오로-4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민은 2,6-디플루오로-4-포르밀벤조니트릴로부터 조제되었다.

[1135] 중간체 B-107. (3-플루오로-4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민

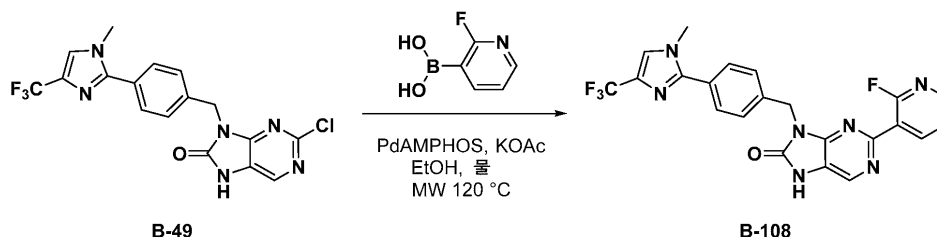


B-107

[1136]

[1137] 중간체 B-23의 조제와 유사한 방식으로, (3-플루오로-4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)메탄아민을 3-플루오로-4-포르밀벤조니트릴로부터 황색 고형물로서 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  273.6  $[M+H]^+$ .

[1138] 중간체 B-108. 2-(2-플루오로피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



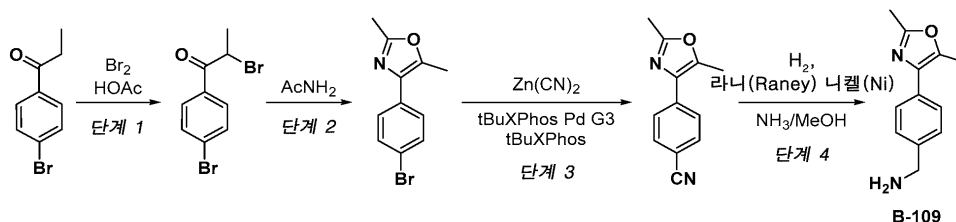
B-49

B-108

[1139]

[1140] 질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 30 mL 마이크로웨이브 튜브에 중간체 B-49 (1.5g, 3.67mmol), (2-플루오로피리딘-3-일)붕산 (2.585g, 18.35mmol), 아세트산칼륨 (792mg, 8.07mmol), EtOH(15 mL), 물(3 mL) 및 PdAMPHOS (260mg, 0.37mmol)을 두었다. 수득한 혼합물을 120°C에서 4시간 동안 마이크로웨이브 조사로 가열하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 그리고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (1/10 MeOH/DCM로 용리함)로 정제하고, 생성물을 C18-역상 실리카겔 크로마토그래피 (30% 내지 60% 아세토니트릴/물(10mmol  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )로 용리함)로 추가로 정제하여 564mg (33%)의 2-(2-플루오로피리딘-3-일)-9-([4-[1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]페닐]메틸)-8,9-디하이드로-7H-퓨린-8-온을 백색 고형물로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.70 (s, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (d,  $J$  = 8.00 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 8.40 Hz, 2H), 7.56-7.49 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 3.76 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  470.2  $[M+H]^+$ .

[1141] 중간체 B-109. (4-(2,5-디메틸옥사졸-4-일)페닐)메탄아민



B-109

[1142]

[1143] 단계 1. 2-브로모-1-(4-브로모페닐)프로판-1-온

[1144] 1-(4-브로모페닐)프로판-1-온 (10g, 46.9mmol) 및 아세트산(20 mL)의 혼합물을 브롬 (8.2g, 51.3mmol)을 적가하여 처리하고, 수득한 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, EtOAc (3 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (1:10 EtOAc/PE로 용리)로 정제하여 5.0g (36%)의 2-브로모-1-(4-브로모페닐)프로판-1-온을 황색 고형물로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96-7.77 (m, 2H), 7.72-7.54 (m, 2H), 5.21 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 1.89 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H).

[1145] 단계 2. 4-(4-브로모페닐)-2,5-디메틸옥사졸

[1146] 2-브로모-1-(4-브로모페닐)프로판-1-온 (4.0g, 13.7mmol) 및 아세트아미드 (814mg, 13.8mmol)의 혼합물을 135℃에서 1시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화된 탄산칼륨 용액(100 mL)에 붓고, EtOAc(2×150 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(1:10 EtOAc/PE로 용리)로 정제하여 2.3g(67%)의 4-(4-브로모페닐)-2,5-디메틸옥사졸을 연황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  251.6, 253.6  $[M+H]^+$ .

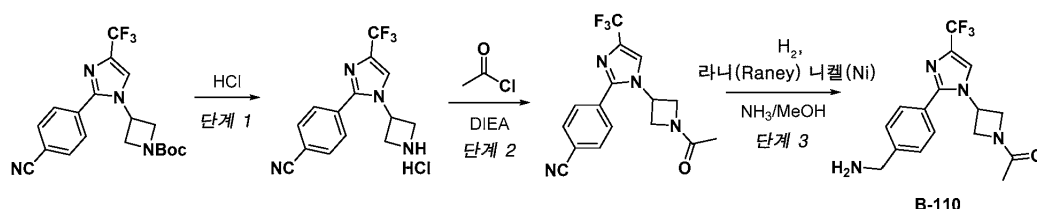
[1147] 단계 3. 4-(2,5-디메틸옥사졸-4-일)벤조니트릴

[1148] 실시예 17의 단계 4에 따라 4-(2,5-디메틸옥사졸-4-일)벤조니트릴을 4-(4-브로모페닐)-2,5-디메틸옥사졸로부터 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  199.0  $[M+H]^+$ .

[1149] 단계 4. (4-(2,5-디메틸옥사졸-4-일)페닐)메탄아민

[1150] 실시예 8의 단계 3에 따라 (4-(2,5-디메틸옥사졸-4-일)페닐)메탄아민을 4-(2,5-디메틸옥사졸-4-일)벤조니트릴로부터 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  203.2  $[M+H]^+$

[1151] **중간체 B-110. 1-(3-(2-(4-(아미노메틸)페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)아제티딘-1-일)에탄-1-온**



[1152]

[1153] 단계 1. 4-(1-(1-아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드

[1154] tert-부틸 3-(2-(4-시아노페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)아제티딘-1-카복실레이트 (1.0g, 2.54mmol) 및 HCl(디옥산 중 4 M, 10 mL)의 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 진공 하에 농축시켜 0.9g(미정제)의 4-(1-(1-아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드를 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  292.9  $[M+H]^+$ .

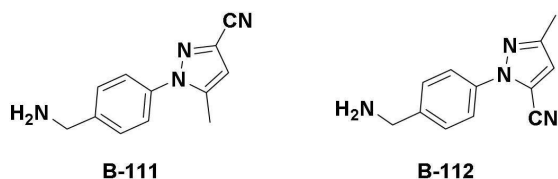
[1155] 단계 2. 4-(1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴

[1156] 실시예 51의 단계 2에 따라 4-(1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴을 4-(1-(1-아제티딘-3-일)-4-트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴 하이드로클로라이드로부터 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  335.0  $[M+H]^+$ .

[1157] 단계 3. 1-(3-(2-(4-(아미노메틸)페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)아제티딘-1-일)에탄-1-온

[1158] 실시예 8의 단계 3에 따라 1-(3-(2-(4-(아미노메틸)페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)아제티딘-1-일)에탄-1-온을 4-(1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤조니트릴로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  339.0  $[M+H]^+$ .

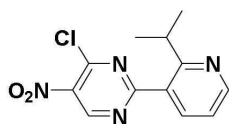
[1159] **중간체 B-111, 1-(4-(아미노메틸)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 및 중간체 B-112, 1-(4-(아미노메틸)페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보니트릴**



[1160]

[1161] 실시예 15에 따라 1-(4-(아미노메틸)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 및 1-(4-(아미노메틸)페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르보니트릴의 약 1:1 혼합물을 1H-피라졸-3-카르보니트릴 대신에 5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 사용하여 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  212.9  $[M+H]^+$ .

[1162] 중간체 B-113. 4-클로로-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-5-니트로피리미딘

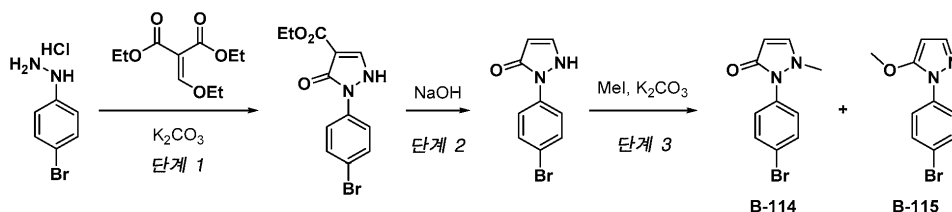


B-113

[1163]

[1164] 실시예 21에 따라 4-클로로-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-5-니트로피리미딘을 중간체 B-2로부터 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  279.0  $[M+H]^+$ .

[1165] 중간체 B-114, 2-(4-브로모페닐)-1-메틸-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온 및 중간체 B-115, 1-(4-브로모페닐)-5-메톡시-1H-피라졸



[1166]

[1167] 단계 1. 에틸 2-(4-브로모페닐)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트

[1168] (4-브로모페닐)하이드라진 하이드로클로라이드(10g, 44.74mmol), EtOH(500 mL), 탄산칼륨 (31g, 224.30mmol) 및 디에틸 2-(에톡시메틸렌)말로네이트 (10.2g, 47.17mmol)의 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 물 (200 mL) 중 분산시키고, 그리고 pH를 2N HCl를 서서히 첨가함에 의하여 4로 조정하였다. 수득된 용액을 EtOAc (3×200 mL)로 추출하고, 유기 층을 조합시키고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 18g (미정제)의 에틸 2-(4-브로모페닐)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트를 어두운 적색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  311.0, 313.0  $[M+H]^+$ .

[1169] 단계 2. 2-(4-브로모페닐)-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온

[1170] 에틸 2-(4-브로모페닐)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (8g, 25.71mmol), NaOH (6.24g, 156.01mmol) 및 물(156 mL)의 혼합물을 125℃에서 4시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 용액의 pH 값을 농축된 HCl로 3.5에 맞추어 조정하고, 수득한 혼합물을 EtOAc(3×500 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(30% EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 4.5g(70%)의 2-(4-브로모페닐)-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온을 연황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  239.0, 240.9  $[M+H]^+$ .

[1171] 단계 3. 2-(4-브로모페닐)-1-메틸-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온 및 1-(4-브로모페닐)-5-메톡시-1H-피라졸

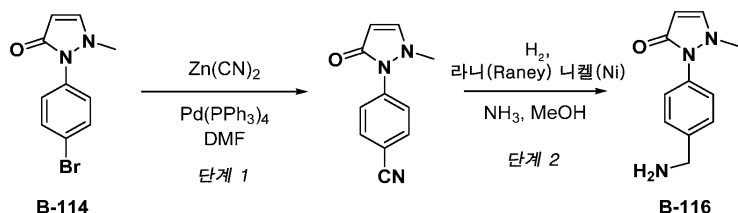
[1172] 2-(4-브로모페닐)-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온 (4g, 16.73mmol), 칼륨 카르보네이트 (11.54g, 83.50mmol), 물 (96 mL) 및 tween-20 (4 mL)의 혼합물을 주위 온도에서 아이오도메탄 (11.88g, 83.70mmol)의 적가로 처리하고, 그리고 수득된 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (4×50 mL)로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 그리고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(9-100% EtOAc/PE의 구배로 용리함)로 정제하여 1.8g (43%)의 2-(4-브로모페닐)-1-메틸-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온을 회백색 고형물로서, 그리고 1.5g (35%)의 1-(4-브로모페닐)-5-메톡시-1H-피라졸을 황색 오일로서 수득하였다.

[1173] 2-(4-브로모페닐)-1-메틸-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온 (50% EtOAc/PE에서  $R_f = 0.1$ ):  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 2H), 5.52 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  167.8, 146.4, 133.8, 133.7, 129.2, 123.2, 96.2, 37.5. MS (ESI)

$m/z$  253.0, 255.0  $[M+H]^+$ .

[1174] 1-(4-브로모페닐)-5-메톡시-1H-피라졸 (50% EtOAc/PE에서  $R_f = 0.7$ ):  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.57 (d,  $J = 1.4$  Hz, 4H), 7.50 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 5.83 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  156.9, 140.0, 137.4, 131.7, 123.6, 119.5, 85.9, 58.4. MS (ESI)  $m/z$  253.0, 255.0  $[M+H]^+$ .

[1175] 실시예 29. 중간체 B-116. 2-(4-(아미노메틸)페닐)-1-메틸-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온



[1176] B-114

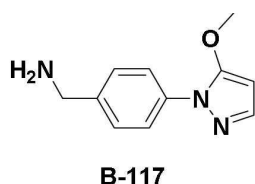
[1177] 단계 1. 4-(2-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[1178] 실시예 25의 단계 5에 따라 4-(2-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴을 중간체 B-114로부터 회백색 고형물로서 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  200.1  $[M+H]^+$ .

[1179] 단계 2. 2-(4-(아미노메틸)페닐)-1-메틸-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온

[1180] 실시예 8의 단계 3에 따라 2-(4-(아미노메틸)페닐)-1-메틸-1,2-디하이드로-3H-피라졸-3-온을 4-(2-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴로부터 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  203.7  $[M+H]^+$ .

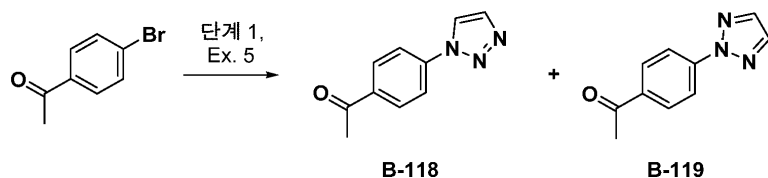
[1181] 중간체 B-117: (4-(5-메톡시-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민



[1182] B-117

[1183] 실시예 29에 따라 (4-(5-메톡시-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민을 중간체 B-115로부터 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  203.7  $[M+H]^+$ .

[1184] 중간체 B-118, 1-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)에탄-1-온 및 중간체 B-119, 1-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)에탄-1-온



[1185] B-118 B-119

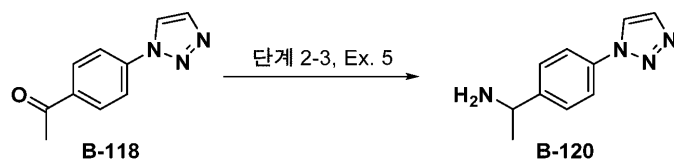
[1186] 실시예 5의 단계 1에 따라 1-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)에탄-1-온 및 1-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)에탄-1-온을 조제하고 분취-TLC (1% 내지 50% EtOAc/PE로 용리함)로 분리하였다.

[1187] 1-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)에탄-1-온 ( $R_f = 0.2$ , EtOAc/PE = 1/1):  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.66 (d,  $J = 1.20$  Hz, 1H), 8.22-8.19 (m, 2H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.93 (d,  $J = 1.20$  Hz, 1H), 2.66 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  188  $[M+H]^+$ .

[1188] 1-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)에탄-1-온 ( $R_f = 0.7$ , EtOAc/PE = 1/1):  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.23-

8.20 (m, 2H), 8.17-8.14 (m, 2H), 7.99 (s, 2H), 2.65 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  188  $[M+H]^+$ .

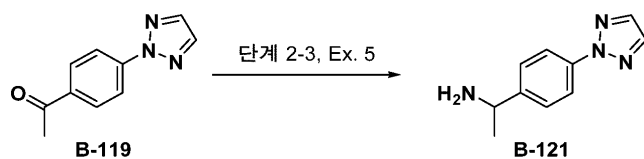
[1189] 중간체 B-120: 1-(4-(1*H*-1,3-트리아졸-1-일)페닐)에탄-1-아민



[1190]

[1191] 실시예 5의 단계 2 내지 3에 따라 1-(4-(1*H*-1,3-트리아졸-1-일)페닐)에탄-1-아민을 중간체 B-118로부터 회백색 고형물로서 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  189  $[M+H]^+$ .

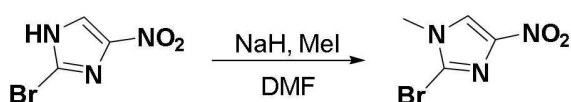
[1192] 중간체 B-121: 1-(4-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)에탄-1-아민



[1193]

[1194] 실시예 5의 단계 2-3에 따라 1-(4-(2*H*-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)에탄-1-아민을 중간체 B-119로부터 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  189  $[M+H]^+$ .

[1195] 중간체 B-122. 2-브로모-1-메틸-4-니트로-1*H*-이미다졸

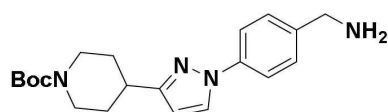


**B-122**

[1196]

[1197] DMF(100 mL)에서 2-브로모-4-니트로-1*H*-이미다졸 (10g, 52.09mmol)의 혼합물을 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산물, 2.53g, 62.83mmol)을 0℃에서 조금씩 첨가하여 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였고, 아이오도메탄(8.93g, 62.89mmol)을 첨가하고 수득한 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음/물(400 mL)에 붓고, 수득한 침전물을 여과하여 수집하고 진공하에 건조시켜 8.8g(82%)의 2-브로모-1-메틸-4-니트로-1*H*-이미다졸을 백색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  205.7, 207.7  $[M+H]^+$ .

[1198] 중간체 B-123. *tert*-부틸 4-(1-(4-(아미노메틸)페닐)-1*H*-피라졸-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트

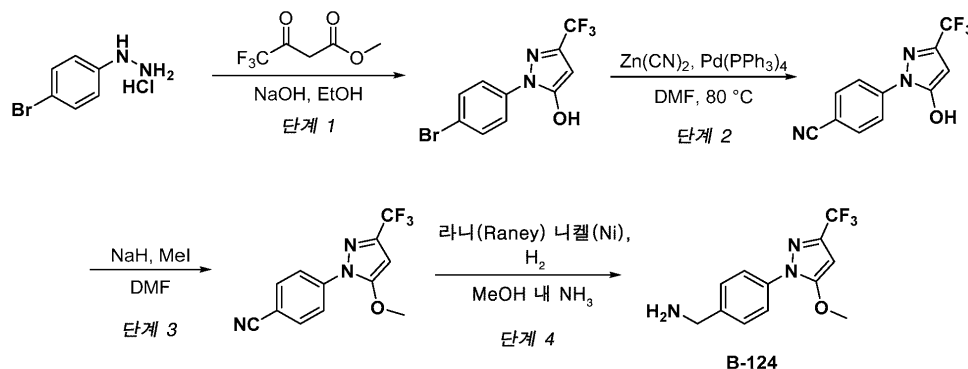


**B-123**

[1199]

[1200] 실시예 7에 따라 *tert*-부틸 4-(1-(4-(아미노메틸)페닐)-1*H*-피라졸-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 3-브로모-1*H*-피라졸로부터 회색 오일로서 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  357  $[M+H]^+$ .

[1201] 중간체 B-124. [4-[5-메톡시-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]메탄아민



[1202]

[1203] 단계 1. 1-(4-브로모페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-올

[1204] (4-브로모페닐)하이드라진 하이드로클로라이드 (7.4g, 33.11mmol), EtOH(200 mL) 및 NaOH (1.35g, 33.76mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 메틸 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부타노에이트 (6.89g, 40.51mmol)를 첨가하고, 수득한 용액을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 또 다른 배치의 NaOH (2.70g, 67.52mmol)를 첨가하고, 수득한 혼합물을 90℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 물(200 mL)을 첨가하고 1M 염산을 첨가하여 pH를 4-5에 맞추어 조심스럽게 조정하였다. 수득한 용액을 EtOAc (3×500 mL)으로 추출하고, 유기층을 조합하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1:7 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여, 4.1g(40%)의 1-(4-브로모페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-올을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  306.6, 308.6  $[M+H]^+$ .

[1205] 단계 2. 4-(5-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[1206] 실시예 25의 단계 5에 따라 4-(5-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴을 1-(4-브로모페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-올로부터 연한 적색 오일로서 제조하였다. MS (ESI)  $m/z$  253.6  $[M+H]^+$ .

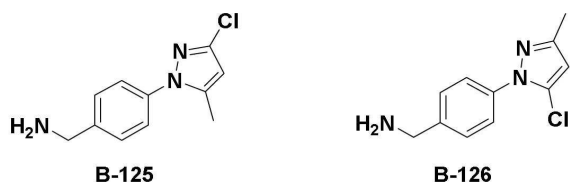
[1207] 단계 3. 4-[5-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴

[1208] 실시예 9에 기술된 조건에 따라, 4-[5-메톡시-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴을 95% 수율로 백색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  268.1  $[M+H]^+$ .

[1209] 단계 4. (4-[5-메톡시-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]메탄아민

[1210] 실시예 8의 단계 3에 따라, [4-[5-메톡시-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]메탄아민을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  255.1  $[M+H-NH_3]^+$ .

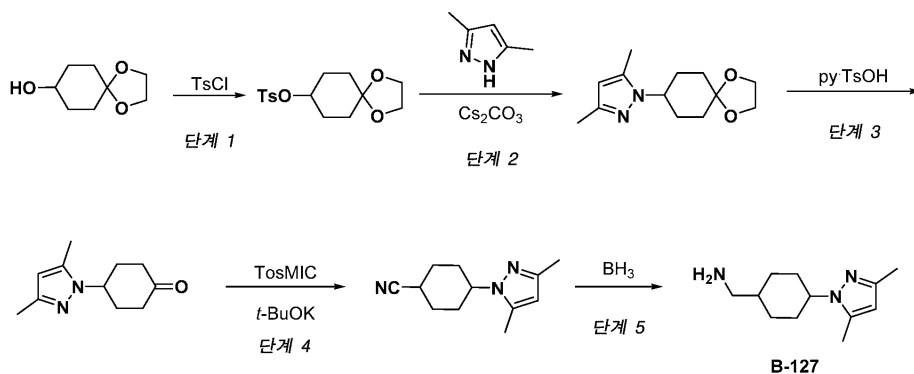
[1211] 중간체 B-125, [4-(3-클로로-5-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]메탄아민 및 중간체 B-126, [4-(5-클로로-3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]메탄아민



[1212]

[1213] 실시예 15에 따라 3-클로로-5-메틸-1H-피라졸로부터 출발하여, [4-(3-클로로-5-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]메탄아민과 [4-(5-클로로-3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]메탄아민의 약 1:2 혼합물을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  221.9  $[M+H]^+$ .

[1214] 중간체 B-127. [4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥실]메탄아민



[1215] 단계 1. 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일 4-메틸벤젠-1-설포네이트

[1217] 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올 (10g, 63.21mmol) 및 피리딘 (150 mL)의 혼합물을 주위 온도에서 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (14.6g, 76.58mmol)로 적가하여 처리하고, 그리고 수득된 용액을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고, 그리고 EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 0.5M 염산(3×100 mL), 1M 중탄산나트륨 용액(100 mL) 및 염수(100 mL)로 연속적으로 세정한 다음, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/3 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 14g(71%)의 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일 4-메틸벤젠-1-설포네이트를 회색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 141.0 [M+H-TsOH]<sup>+</sup>.

[1218] 단계 2. 1-[1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-3,5-디메틸-1H-피라졸

[1219] 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일 4-메틸벤젠-1-설포네이트 (8g, 25.61mmol), 3,5-디메틸-1H-피라졸 (9.75g, 101.42mmol), DMF 150 mL) 및 탄산세슘 (17g, 52.18mmol)의 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (300 mL)에 붓고, 그리고 EtOAc (3×200 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/2 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 2.5g(41%)의 1-[1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-3,5-디메틸-1H-피라졸을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 237.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1220] 단계 3. 4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-온

[1221] 1-[1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-3,5-디메틸-1H-피라졸 (2.36g, 0.01 mol), 아세톤 (30 mL), 물(30 mL) 및 피리딘 p-톨루엔설포네이트 (5.02g, 0.02 mol)의 혼합물을 65℃에서 밤새 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 그리고 EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0 내지 40% EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 1.1g(57%)의 4-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-온을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 193.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1222] 단계 4. 4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-카르보니트릴

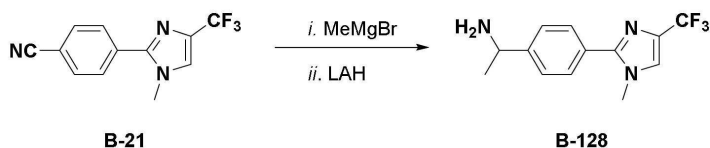
[1223] 4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-온(1g, 5.20mmol), 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(30 mL) 및 p-톨루엔설포닐 이소시아나이드(1.32g, 6.76mmol)을 0℃에서 칼륨 tert-부톡시드 (1.34g, 11.94mmol)를 조금씩 첨가하여 처리하고 주위 온도까지 가온되게 하였다. 3시간 후, 상기 용액을 물(150 mL)에 붓고 EtOAc(3×80 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/2 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 600mg(57%, 황색 오일)의 4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-카르보니트릴을 시스와 트랜스 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 204.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1224] 단계 5. [4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥실]메탄아민

[1225] 질소 분위기 하에 100 mL 둥근 바닥 플라스크에서 4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-카르보니트릴 (500mg, 2.46mmol)을 THF 중 보란의 용액 (1 M, 8 mL, 8.00mmol)으로 처리하고, 수득한 용액을 주위 온도에서

교반하였다. 3 시간 후, MeOH(20 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭시키고, 수득한 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반한 다음 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/10 MeOH/DCM로 용리함)로 정제하여 320mg(63%, 황색 오일)의 [4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥실]메탄아민을 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  208.2  $[M+H]^+$ .

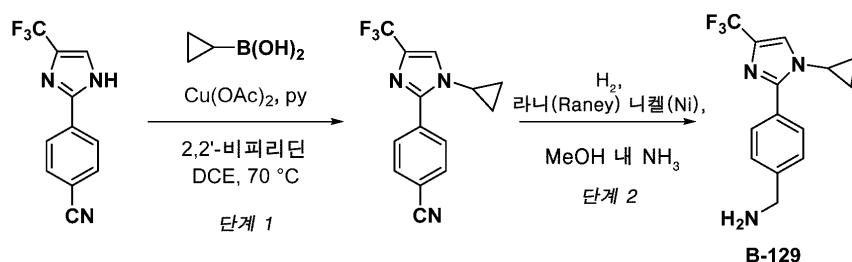
[1226] **중간체 B-128. 1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)에탄-1-아민**



[1227]

[1228] 질소 하에, 중간체 **B-21** (500mg, 1.99mmol)와 THF(5mL)의 용액을 0℃에서 THF(4mL, 4.00mmol) 중의 메틸 마그네슘 브로마이드의 1M 용액을 적가하여 처리하였다. 첨가가 완료된 후, 수득한 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각시킨 후, THF 중 리튬 수소화알루미늄의 1M 용액(4 mL, 4.00mmol)을 첨가하고, 수득한 혼합물을 주위 온도까지 서서히 가온되게 한 다음, 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응을  $Na_2SO_4 \cdot 10 H_2O$  (1g)의 첨가에 의하여 켄칭시키고, 그리고 수득된 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을  $C_{18}$ -역상 실리카겔 크로마토그래피(5% 내지 40% 아세토니트릴/물(0.05% TFA로 용리함)로 정제하여 348mg(65%)의 1-[4-[1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]페닐]에탄-1-아민을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  270.1  $[M+H]^+$ .

[1229] **중간체 B-129. [4-[1-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]페닐]메탄아민**



[1230]

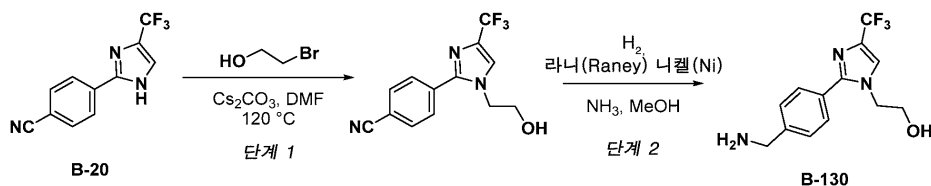
[1231] 단계 1. 4-[1-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]벤조니트릴

[1232] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에서 4Å 분자체(3g), 중간체 **B-20** (1g, 4.22mmol), 구리(II) 아세테이트 (2.3g, 12.66mmol), DCE(200 mL), 사이클로프로필붕산 (1.1g, 12.81mmol), 피리딘 (1.33g, 16.81mmol) 및 2,2'-바이피리딘 (1.3g, 8.32mmol)의 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 DCM (200 mL)으로 희석하고, 여과하고, 그리고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0 내지 30% EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 356mg (30%)의 4-[1-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]벤조니트릴을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  278.1  $[M+H]^+$ .

[1233] 단계 2. [4-[1-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]페닐]메탄아민

[1234] 실시예 8의 단계 3에 따라 4-[1-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]페닐]메탄아민을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  282.3  $[M+H]^+$

[1235] 중간체 B-130: 2-[2-[4-(아미노메틸)페닐]-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일]에탄-1-올



[1236]

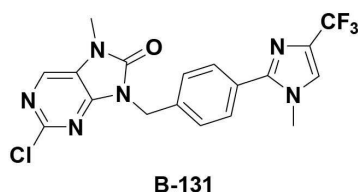
[1237] 단계 1. 4-[1-(2-하이드록시에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]벤조니트릴

[1238] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에서 중간체 B-20 (400mg, 1.69mmol), DMF(5 mL), 탄산세슘 (1.1g, 3.38mmol) 및 2-브로모에탄-1-올 (232mg, 1.86mmol)의 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, 그리고 EtOAc (3×10 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 분취-TLC(3:2 아세테이트/PE로 용리함)로 정제하여 150mg (32%)의 4-[1-(2-하이드록시에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]벤조니트릴을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  282.1  $[M+H]^+$ .

[1239] 단계 2. 2-[2-[4-(아미노메틸)페닐]-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일]에탄-1-올

[1240] 실시예 8의 단계 3에 따라 2-[2-[4-(아미노메틸)페닐]-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일]에탄-1-올을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  286.0  $[M+H]^+$ .

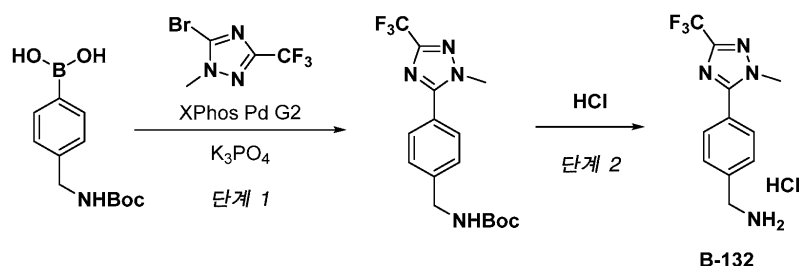
[1241] 중간체 B-131: 2-클로로-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[1242]

[1243] 실시예 33에 따라 2-클로로-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 중간체 B-49로부터 백색 고형물로서 합성하였다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.70-7.59 (m, 5H), 5.20 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.49 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  422.9  $[M+H]^+$ .

[1244] 중간체 B-132: (4-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)메탄아민 하이드로클로라이드



[1245]

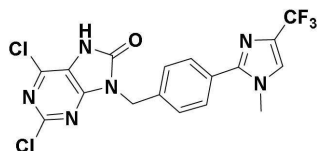
[1246] 단계 1. tert-부틸(4-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)벤질)카바메이트

[1247] 질소 하 반응 바이알에서, 5-브로모-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸(디옥산 중 0.2 M, 150  $\mu$ L, 30  $\mu$ mol), (4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)페닐)붕산(디옥산 중 0.2 M, 225  $\mu$ L, 45  $\mu$ mol), 인산칼륨(물 중 0.2 M, 150  $\mu$ L, 150  $\mu$ mol), XPhos Pd G2 (디옥산 중 0.02 M), 60.0  $\mu$ L, 1.2  $\mu$ mol) 및 XPhos(디옥산 중 0.02 M, 90  $\mu$ L, 1.800  $\mu$ mol)의 혼합물을 100℃에서 45분 동안 가열하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 혼합물을 질소 스트림 하에 농축시키고 포화된 중탄산나트륨(600  $\mu$ L)과 EtOAc(600  $\mu$ L) 사이에 분할하였다. 유기층을 분리하고 EtOAc(600  $\mu$ L)의 제 2 추출물과 조합하고 조합된 추출물을 질소 스트림 하에서 건조시켜 tert-부틸(4-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)벤질)카바메이트를 수득하였다.

[1248] 단계 2: (4-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)메탄아민 하이드로클로라이드

[1249] *tert*-부틸 (4-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)벤질)카바메이트, 디옥산(200 $\mu$ l), MeOH(100 $\mu$ l) 및 4 M HCl/디옥산(75 $\mu$ l)의 혼합물을 50℃에서 45분 동안 가열한 후, 질소 스트림 하에서 농축시켜 미정제 (4-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)메탄아민 하이드로클로라이드를 수득하였다.

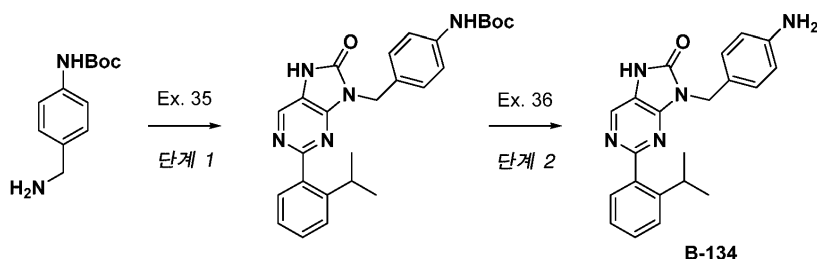
[1250] 중간체 B-133. 2,6-디클로로-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[1251] B-133

[1252] 실시예 18에 따라 2,6-디클로로-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 중간체 B-49 및 2,4,6-트리클로로-5-니트로피리미딘으로부터 제조하였다.

[1253] 실시예 30. 중간체 B-134. 9-(4-(아미노벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[1254] B-134

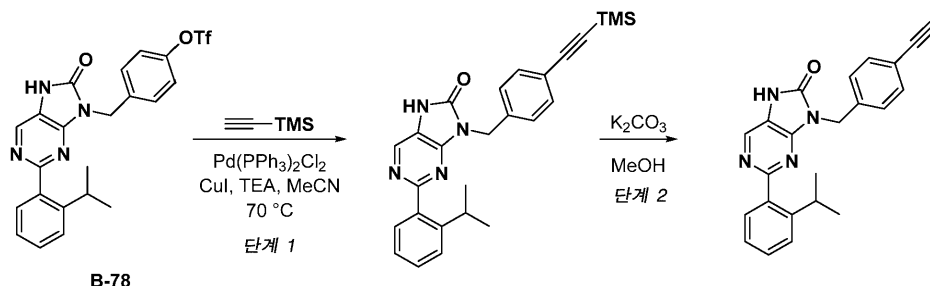
[1255] 단계 1. *tert*-부틸 (4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)카바메이트

[1256] 실시예 35에 따라 *tert*-부틸 (4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)카바메이트를 *tert*-부틸 (4-(아미노메틸)페닐)카바메이트로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  460.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1257] 단계 2. 9-(4-(아미노벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1258] 실시예 36에 따라 9-(4-(아미노벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 *tert*-부틸 (4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)카바메이트로부터 합성하였다. MS (ESI)  $m/z$  360.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1259] 중간체 B-135. 9-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[1260] B-78

[1261] 단계 1. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-((트리메틸실릴)에틸닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

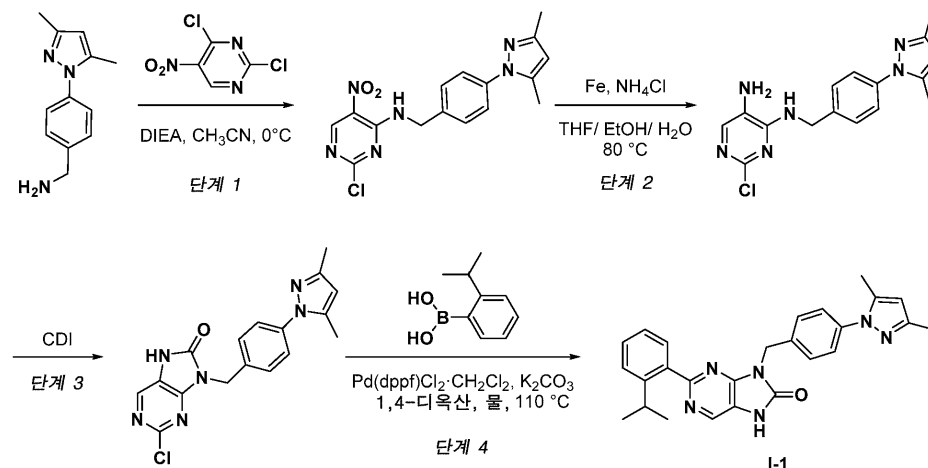
[1262] 질소의 불활성 분위기 하에 탈기되고 유지된 플라스크에서, 아세트ونی트릴 (80 mL) 중의 중간체 B-78 (2g, 4.06mmol) 4.06mmol), 에틸닐트리메틸실란 (1.99g, 20.28mmol), 구리(I) 아이오다이드 (773mg, 4.06mmol), 트리에틸아민 (2.05g, 20.26mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (285mg, 0.41mmol)의 용액을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 그리고 잔류물을 실리카 겔 크로마

토그래피 (60/40 내지 90/10 EtOAc/PE로 용리됨)로 정제하여 150mg (8.3%)의 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-((트리메틸실릴)에틸닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  441.2  $[M+H]^+$

[1263] 단계 2. 9-(4-에티닐벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1264] MeOH(5 mL) 중의 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-((트리메틸실릴)에티닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (50mg, 0.11mmol) 및 탄산칼륨 (32mg, 0.23mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC (1/20 MeOH/DCM로 용리함)로 정제하여 40mg (91%)의 9-(4-에티닐벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 백색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  369.2  $[M+H]^+$

[1265] 실시예 31: 9-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-1)



[1266]

[1267] 단계 1. 2-클로로-N-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-5-니트로피리미딘-4-아민

[1268] (4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)메탄아민 (300mg, 1.49mmol), 2,4-디클로로-5-니트로피리미딘 (346mg, 1.78mmol), 아세트니트릴(10 mL) 및 DIEA (384mg, 2.97mmol)의 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 500mg (93%)의 2-클로로-N-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-5-니트로피리미딘-4-아민을 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  359  $[M+H]^+$ .

[1269] 단계 2. 2-클로로-N-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)피리미딘-4,5-디아민

[1270] 2-클로로-N-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-5-니트로피리미딘-4-아민 (500mg, 1.39mmol), 철 분말 (391mg, 6.98mmol), 암모늄 클로라이드 (223mg, 4.17mmol) 및 THF/EtOH/물의 3:3:1 혼합물(21 mL)의 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고 진공 하에서 농축하여 400mg (87%)의 2-클로로-N-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)피리미딘-4,5-디아민을 갈색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  329  $[M+H]^+$ .

[1271] 단계 3. 2-클로로-9-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1272] 2-클로로-N-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)피리미딘-4,5-디아민(400mg, 1.22mmol), CDI (790mg, 4.87mmol) 및 DCM(15 mL)의 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 C18-역상 실리카겔 크로마토그래피(1:1 아세트니트릴 /물로 용리함)로 정제하여 400mg(93%)의 2-클로로-9-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  355  $[M+H]^+$ .

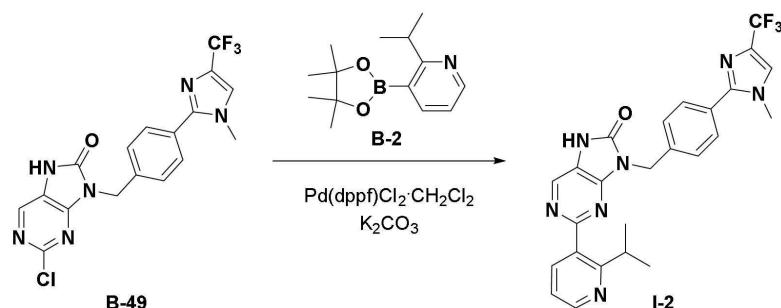
[1273] 단계 4. 9-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-1)

[1274] 질소의 불활성 분위기에서 탈기되고 유지된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 2-클로로-9-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (100mg, 0.28mmol), (2-이소프로필페닐)붕산 (56mg, 0.34mmol),

$\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (23mg, 0.028mmol), 칼륨 카르보네이트 (78mg, 0.56mmol), 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (3 mL) 의 혼합물을 3시간 동안 110℃에서 교반하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고 분취-TLC (1:1 EtOAc/석유로 용리함)로 정제하였다. 분취-HPLC에 의한 추가 정제로 27.6mg(22%)의 9-(4-(3,5-디메틸-1*H*-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온(I-1)을 수득하였다.

[1275]

실시예 32: 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온 (I-2)



[1276]

[1277]

질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 플라스크에서, 중간체 B-49 (100mg, 0.24mmol),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (19.9mg, 0.02mmol), 탄산칼륨 (101.4mg, 0.73mmol), 물(1 mL), 중간체 B-2 (72.5mg, 0.29mmol) 및 1,4-디옥산 (10 mL)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/PE로 용리함)로 정제하였다. 분취-HPLC로 추가 정제하여 19.1mg(16%)의 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온 (I-2)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[1278]

표 2 (일반적인 절차 A). 실시예 31 또는 실시예 32에 따라 표 2에 열거된 화합물을 본원에 기술된 적정 수준의 시판 시약 및/또는 중간체를 사용하여 합성하였다. 거울상이성질체는, 생성되었을 시, 키랄 HPLC에 의해 분리되었고 절대 입체화학물질들이 임의로 할당되었다.

[1279] [표 2]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-1	m/z:439.18 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.59	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 5H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.35-3.32 (m, 1H), 2.22 (d, J = 6.80 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 6.80 Hz, 6H).	9-(4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-2	m/z:494.3928 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8967	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.60-8.53 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.71-7.56 (m, 5H), 7.38-7.30 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.64-3.51 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-3	m/z:413.2378 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.08		9-(4-(2H-1,2,3-트리아azol-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-4	m/z:437.1739		9-(4-(2H-1,2,3-트리아azol-2-

[1280]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.32		일)벤질)-2-(2-( (디플루오로메톡시)피리딘-3- 일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8- 온
I-5	m/z:443.3482 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.46		9-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-2- 일)벤질)-2-(2- 이소부톡시피리딘-3-일)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-6	m/z:425.2801 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.65	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.73- 7.72 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.53 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.46- 3.39 (m, 4H), 1.09 (d, J = 7.2 Hz, 6H).	9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2- (2-이소프로필페닐)-7-메틸- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-7	m/z:426.255 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.16	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ 8.63-8.59 (m, 2H), 8.46 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.33-7.30 (m,	9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2- (2-이소프로필피리딘-3-일)-7- 메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린- 8-온

[1281]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		1H), 6.53 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.65- 3.58 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.80 Hz, 6H).	
I-8	m/z:443.2182 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.69	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.72-7.72 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.31- 7.29 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.53- 6.52 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.32- 3.24 (m, 1H), 1.22-1.19 (m, 6H).	9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-9	m/z:443.2182 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.71	<sup>1</sup> H NMR (400 M Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 8.56-8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79-7.81 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 3H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.23-7.24 (m, 1H), 6.52-6.53 (m, 1H), 5.11	9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(5-플루오로-2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1282]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		(s, 2H), 3.43-3.46 (s, 4H), 1.07-1.09 (m, 6H).	
I-10	m/z:443.2832 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.69	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.17-8.16 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 3H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.48-6.47 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.41-3.32 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 6H).	9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(4-플루오로-2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-11	m/z:443.242 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.59	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 3H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.27-7.25 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.53 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.74-2.67 (m, 1H), 1.14-	9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-플루오로-6-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1283]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		1.10 (m, 6H).	
I-12	m/z:412.2168 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.02	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.63 (s, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 8.45-8.42 (m, 2H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.72-7.71 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.52-6.52 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.67-3.59 (m, 1H), 1.13-1.11 (m, 6H).	9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-13	m/z:426.255 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.55-8.53 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.51 (t, J = 2.00 Hz, 1H), 5.89-5.83 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.08 (d, J = 7.20 Hz, 3H), 1.19-1.12 (m,	(S)-9-(1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1284]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		6H).	
I-14	m/z:426.255 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.55 (t, J = 2.80 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.89-5.84 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.07 (d, J = 7.20 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.80 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.80 Hz, 3H).	(R)-9-(1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-15	m/z:446.0951 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.46		9-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤질)-2-(4-플루오로-2-이소프로폭시페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-16	m/z:418.131 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.37		9-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤질)-2-(3-플루오로-2-메톡시페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-17	m/z:426.2275 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.14		9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(4-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-18	m/z:468.0558 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ	9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-(2,2,2-

[1285]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	Rt (min):1.36	11.56 (br s, 1H), 8.44-8.41 (m, 2H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.72-7.72 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.53-6.52 (m, 1H), 5.10-5.03 (m, 4H).	트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-19	m/z:414.0512 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24-8.23 (m, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.39-4.34 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 3H).	9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-에톡시피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-20	m/z:443.0969 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.02		9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-21	m/z:427.1365		9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-

[1286]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.24		(2-프로폭시페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-22	m/z:467.1015 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.36		9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2- (2-(2,2,2- 트리플루오로에톡시)페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-23	m/z:439.1226 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.23		9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2- (2- (사이클로프로필메톡시)페닐)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-24	m/z:508.1895 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.62		9-((1R,2S)-2-(4-(1H-피라졸-1- 일)페닐)사이클로부틸)-2-(2- (2,2,2- 트리플루오로에톡시)피리딘-3- 일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8- 온
I-25	m/z:449.2674 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5976		9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2- (2,2- 디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔- 4-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린- 8-온
I-26	m/z:550.43 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4417	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.30- 8.24 (m, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 7.70-7.57 (m, 5H), 7.24- 7.16 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.01-4.89 (m, 2H), 3.75 (s, 3H).	9-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-2-(2- (2,2,2- 트리플루오로에톡시)피리딘-3- 일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8- 온
I-27	m/z:397.321 [M+H] <sup>+</sup>		9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2- (2-에틸페닐)-7,9-디하이드로-

[1287]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	Rt (min):1.45		8H-퓨린-8-온
I-28	m/z:413.3782 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.165		9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(4-이소프로필피리미딘-5-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-29	m/z:422.3512 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3417		9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(1-메틸-1H-인돌-7-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-30	m/z:492.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.99	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.67 (ds, 1H), 8.46-8.45 (m, 2H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.92(s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.79-2.76 (m, 1H), 0.98-0.95 (m, 2H), 0.81-0.73 (m, 2H).	2-(2-사이클로프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-31	m/z:501.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87-7.56 (m, 6H), 7.51-7.49 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).	2-(2-(디플루오로메틸)페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1288]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-32	m/z:536.4523 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8827	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.59-8.58 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 5.53-5.48 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.98-4.89 (m, 2H), 4.89-4.81 (m, 2H), 3.64-3.53 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-(옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-33	m/z:534.4369 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9483	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.45-8.44 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 5.53-5.45 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.98-4.93 (m, 2H), 4.83-4.79 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 2H), 0.86-	2-(2-사이클로프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-(옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1289]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		0.82 (m, 2H).	
I-34	m/z:506.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.85	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.64- 7.61 (m, 5H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).	9-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-2-(1- 메틸인돌린-7-일)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-35	m/z:518.38 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):		2-(2- (디플루오로메톡시)피리딘-3- 일)-9-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-36	m/z:531.3816 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6125		2-(2,2- 디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔- 4-일)-9-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-37	m/z:535.41 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):		9-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-2-(2- (트리플루오로메톡시)페닐)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-38	m/z:493.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.62 (br s,	2-(2-아세틸페닐)-9-(4-(1- 메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9-

[1290]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	(min):0.96	<sup>1</sup> H, 8.38 (s, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.43 (m, 4H), 7.40-7.37 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).	디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-39	m/z:494.4388 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.12	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.70 (br s, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.63-3.55 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-40	m/z:494.3945 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.1567	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.67 (br s, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 4H),	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1291]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		7.29-7.26 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.80 Hz, 6H).	
I-41	m/z:550.4655 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6683	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.69 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32-8.23 (m, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.07-4.96 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).	9-(4-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-42	m/z:550.4572 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6917	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.64 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 8.24-8.15 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.09-4.97 (m, 2H),	9-(4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1292]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		2.29 (s, 3H).	
I-43	m/z:538.5 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9717		2-(2-이소프로필피리딘-3-일)- 9-(4-(1-(2-메톡시에틸)-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-44	m/z:505.3749 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3008		2-(1-메틸-1H-인다졸-7-일)-9- (4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-45	m/z:504.3 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4459		2-(1-메틸-1H-인돌-7-일)-9-(4- (1-메틸-4-(트리플루오로메틸)- 1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-46	m/z:426.3239 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8		2-(2-이소프로필피리딘-3-일)- 9-(4-(1-메틸-1H-피라졸-3- 일)벤질)-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-47	m/z:440.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8692	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.57- 8.50 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.57-3.48 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.90 Hz,	9-(4-(1,4-디메틸-1H-피라졸-3- 일)벤질)-2-(2- 이소프로필피리딘-3-일)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1293]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		6H).	
I-48	m/z:532.4562 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4734		2-(2-( (디플루오로메톡시)피리딘-3- 일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-49	m/z:549.39 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6917		7-메틸-9-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-2-(2- (트리플루오로메톡시)페닐)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-50	m/z:564.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5976		7-메틸-9-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-2-(2- (2,2,2- 트리플루오로에톡시)피리딘-3- 일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8- 온
I-51	m/z:520.459 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9636	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.43 (br s, 1H), 8.57 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 1.75 (br s, 2H), 1.61 (br s, 2H), 1.19 (d, J = 6.4	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)- 9-(1-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2- 일)페닐)사이클로프로필)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1294]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		Hz, 6H)	
I-52	m/z:460.3201 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.031	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.65 (s, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.64-3.58 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.80 Hz, 6H).	9-(4-(3-클로로-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-53	m/z:460.3201 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.0175	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.58-8.54 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.60-3.51 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.80 Hz, 6H).	9-(4-(5-클로로-3-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-54	m/z:425.3419 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.1255		2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(2-메틸-1H-피롤-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1295]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-55	m/z:509.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4357	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.39 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.86-4.84 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.30 Hz, 3H).	(R)-2-(2-(1-메톡시에틸)페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-56	m/z:509.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4434	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.39 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.86-4.84 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.30 Hz, 3H).	(S)-2-(2-(1-메톡시에틸)페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-57	m/z:470.3325 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2469	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.70 (s, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (d, J =	2-(2-플루오로피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1296]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		8.40 Hz, 2H), 7.56-7.49 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).	
I-58	m/z:476.3789 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.0417		9-(4-(3-(디플루오로메틸)-5- 메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-2- (2-이소프로필피리딘-3-일)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-59	m/z:430.3479 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9717	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.62- 8.53 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16-8.08 (m, 1H), 8.05-7.95 (m, <sup>1</sup> H), 7.67 (d, J = 8.70 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.70 Hz, 2H), 7.41-7.30 (m, 1H), 6.17-6.08 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.65- 3.49 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.60 Hz, 6H).	9-(4-(3-플루오로-1H-피라졸-1- 일)벤질)-2-(2- 이소프로필피리딘-3-일)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-60	m/z:510.3818 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.1794	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61-8.59 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.64- 7.61 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.11 (s,	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)- 9-(4-(5-메톡시-3- (트리플루오로메틸)-1H-피라졸- 1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온

[1297]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		2H), 3.98 (s, 3H), 3.68-3.59(m, 1H), 1.13 (d, J = 6.60 Hz, 6H).	
I-61	m/z:494.3882 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8692		2-(2-에틸피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-62	m/z:480.3448 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8018		7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-메틸피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-63	m/z:507.4219 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.692		2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-64	m/z:502.3257 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2467		2-(2-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-65	m/z:525.4348 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.7325		2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-66	m/z:498.3541 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4357		2-(6-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-67	m/z:512.3322	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz,	2-(5-플루오로-2-

[1298]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4762	CD <sub>3</sub> OD) δ 8.50-8.49 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73-3.64 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.60 Hz, 6H).	이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-68	m/z:481.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8422	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.65 (br s, 1H), 8.61-8.59 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.33-7.29 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.78-3.73 (m, 4H), 3.70-3.54 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 5H), 1.21-1.16 (m, 6H).	9-(4-(3-(아제티딘-1-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-69	m/z:526.3755 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5976	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.50-8.49 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71-	2-(5-플루오로-2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1299]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		3.66 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.60 Hz, 6H).	
I-70	m/z:505.4407 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6111		2-(2-사이클로프로필페닐)-7- 메틸-9-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-71	m/z:506.447 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.0983	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.46- 8.44 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 4H), 7.28- 7.24 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.88- 0.84 (m, 2H).	2-(2-사이클로프로필피리딘-3- 일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-72	m/z:516.3631 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3359		2-(2-(디플루오로메틸)피리딘- 3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-73	m/z:496.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3412		2-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3- 일)-9-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-74	m/z:528.5		2-(2-플루오로-6-

[1300]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6245		이소프로폭시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-75	m/z:500.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4117		2-(2-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-76	m/z:520.394 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.07	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.59 - 8.52 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.68-3.53 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.80 Hz, 6H), 1.05-0.93 (m, 2H), 0.89-0.80 (m, 2H).	9-(4-(1-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-77	m/z:565.5124 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.166	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.04 (br s, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.52-7.45 (m,	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(5-모폴리노-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1301]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.68-3.52 (m, 5H), 2.87-2.76 (m, 4H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 6H).	
I-78	m/z:456.3 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8827	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61-8.59 (m, 1H), 8.42(s, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.67-3.36 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.60 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(3-메톡시-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-79	m/z:508.3033 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9906	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.54-8.52 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.99-7.89 (m, 1H), 7.69-7.55 (m, 5H), 7.36-7.25 (m, 1H), 5.93-5.79 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66-3.51	(R)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1302]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		(m, 1H), 2.08 (d, <i>J</i> = 7.50 Hz, 3H), 1.25-1.12 (m, 6H).	
I-80	m/z:508.3517 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9906	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.62- 8.53 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 1H), 7.74-7.61 (m, 5H), 7.41- 7.30 (m, 1H), 5.99-5.85 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72-3.56 (m, 1H), 2.13 (d, <i>J</i> = 7.50 Hz, 3H), 1.30-1.17 (m, 6H).	(S)-2-(2-이소프로필피리딘-3- 일)-9-(1-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)페닐)에틸)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-81	m/z:497.1921 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9096	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.57- 8.54 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 5H), 7.35- 7.32 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.61-3.54 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)- 9-(4-(1-(메틸-d3)-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-82	m/z:530.2242 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.977	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.57- 8.55 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i>	9-(3,5-디플루오로-4-(1-메틸- 4-(트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-2-(2- 이소프로필피리딘-3-일)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1303]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		= 4.80 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 3.64-3.52 (m, 4H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 6H).	
I-83	m/z:512.1745 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9475	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.65 (s, 1H), 8.60-8.57 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.80 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.32- 7.27 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.65-3.57 (m, 4H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.60 Hz, 6H).	9-(3-플루오로-4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-2-(2- 이소프로필피리딘-3-일)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-84	m/z:512.2395 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9636	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.58- 8.55 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.54- 7.46 (m, 3H), 7.36-7.32 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 6H).	9-(2-플루오로-4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-2-(2- 이소프로필피리딘-3-일)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1304]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-85	m/z:530.246 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.99	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.54-8.50 (m, 1H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89- 7.86 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.89- 3.75 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.60 Hz, 6H).	9-(2,6-디플루오로-4-(1-메틸- 4-(트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-2-(2- 이소프로필피리딘-3-일)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-86	m/z:513.2146 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.1783		9-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-2-(2- (메틸설펜일)페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-87	m/z:476.2 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.7208		9-(4-(4-(디플루오로메틸)-1- 메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)- 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-88	m/z:454.125 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4342		2-(2- (디플루오로메톡시)피리딘-3- 일)-9-(4-(3-플루오로-1H- 피라졸-1-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-89	m/z:453.15 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5166		2-(2-(디플루오로메톡시)페닐)- 9-(4-(3-플루오로-1H-피라졸-1- 일)벤질)-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-90	m/z:494.4512 [M+H] <sup>+</sup> Rt	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.65	2-(2-(디메틸아미노)페닐)-9- (4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H-

[1305]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	(min):0.8287	(s, 5H), 7.51-7.30 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.57 (s, 6H).	이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-91	m/z:425.1473 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 3H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.51-6.50 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.11-1.09 (m, 6H).	9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필-3-메틸페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-92	m/z:441.1345 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5		9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필-3-메톡시페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-93	m/z:445.0988 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.66	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.63 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.53-7.41 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.53-	9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(3-클로로-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1306]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		6.52 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 1.30-1.15 (m, 6H).	
I-94	m/z:409.3484 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4233		9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-사이클로프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-95	m/z:443.286 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6417		9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(5-클로로-2-사이클로프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-96	m/z:429.308 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4897	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 3H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.50-6.49 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.68 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-플루오로-6-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-97	m/z:477.3542 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6867		9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-98	m/z:491.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.73-	2-(2-사이클로프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-

[1307]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	(min):1.485	7.51 (m, 6H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.15- 7.08 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 0.71-0.61 (m, 2H), 0.59- 0.47 (m, 2H).	이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-99	m/z:495.4426 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.63	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.31 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.67- 7.62 (m, 3H), 7.39-7.23 (m, 4H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.24- 4.17 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.24-1.20 (m, 3H), 0.82- 0.75 (m, 2H), 0.69-0.57 (m, 2H).	에틸 1-(4-((2-(2- 사이클로프로필페닐)-8-옥소- 7,8-디하이드로-9H-퓨린-9- 일)메틸)페닐)-3-메틸-1H- 피라졸-5-카복실레이트
I-100	m/z:531.5 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.7046	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.39 (s, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 4H), 7.32 - 7.19 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.67 (s,	7-사이클로프로필-2-(2- 사이클로프로필페닐)-9-(4-(1- 메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1308]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		3H), 2.94 (td, <i>J</i> = 3.3, 6.9 Hz, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 1.11 (br d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.06 - 0.97 (m, 2H), 0.72 - 0.61 (m, 2H), 0.57 - 0.47 (m, 2H)	
I-101	m/z:532.4481 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2469	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (dd, <i>J</i> = 1.8, 4.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 1.8, 4.7 Hz, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 1.23 - 1.15 (m, 4H), 1.09 (br d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H), 0.95 - 0.87 (m, 2H)	7-사이클로프로필-2-(2-사이클로프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-102	m/z:452.2523 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.99	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD, ppm) δ 8.34(s, 1H), 7.55(d, <i>J</i> = 8.00 Hz, 4H), 7.48-7.41(m, 4H), 7.30-7.26 (m,	9-(4-(5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

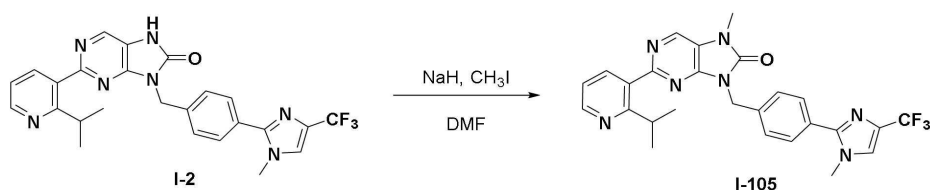
[1309]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		1H), 5.19(s, 2H), 4.29(s, 2H), 4.07(s, 2H), 3.33-3.27(m, 1H), 1.16- 1.12(m, 6H).	
I-103	m/z:470.0799 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.03	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.40 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.30-7.16 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.32-3.24 (m, 2H), 1.21-1.20 (m, 6H).	9-(4-(5,6- 디하이드로피롤로[3,4- c]피라졸-1(4H)-일)벤질)-2-(3- 플루오로-2-이소프로필페닐)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-104	m/z:470.0811 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.03	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.40 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 3H), 5.04-5.00 (m, 2H), 3.89-3.88 (m, 4H), 3.32-3.26 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 6H).	9-(4-(5,6- 디하이드로피롤로[3,4- c]피라졸-2(4H)-일)벤질)-2-(3- 플루오로-2-이소프로필페닐)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1310]

[1311]

실시예 33: 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-105)



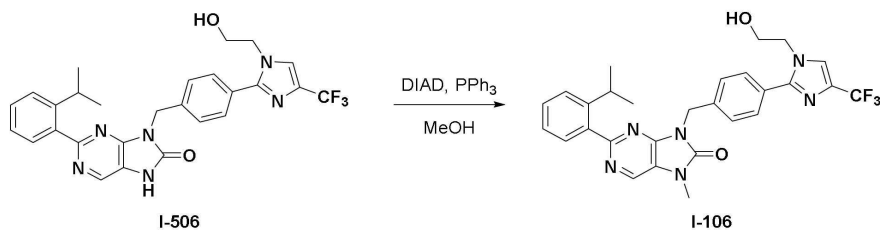
[1312]

[1313]

2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H- (I-2) (100mg, 0.20mmol) 및 DMF(1 mL)의 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산물, 10.5mg, 0.26mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 아이오도메탄 (43.2mg, 0.30mmol)을 첨가하고, 수득한 혼합물을 주위 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 물 (2 mL)을 부가하고 혼합물을 EtOAc (3×2 mL)로 추출했다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 분취-HPLC로 정제하여 34.7mg (34%)의 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-105)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[1314]

실시예 34. 9-(4-(1-(2-하이드록시에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-106)



[1315]

[1316]

0℃의 질소 분위기 하에, 9-(4-(1-(2-하이드록시 에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-온 (I-506) (140mg, 0.27mmol), 테트라히드로 푸란(3 mL), 트리페닐포스핀 (127mg, 0.48mmol) 및 메탄올 (26mg, 0.82mmol)의 혼합물을 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (DIAD, 109mg, 0.84mmol)를 적가하여 처리하였다. 수득한 용액을 50℃에서 16시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 EtOAc/PE로 용리함)로 정제한 다음, 분취-HPLC로 정제하여 24.4mg(17%)의 9-(4-(1-(2-하이드록시에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-106)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[1317]

표 3 (일반적인 절차 B). 실시예 33 또는 실시예 34에 따라 표 3에 열거된 화합물을 본원에 기술된 적정 수준의 시판 시약 및/또는 중간체를 사용하여 합성하였다. 거울상이성질체는, 생성되었을 시, 키랄 HPLC에 의해 분리되었고 절대 입체화합물질들이 임의로 할당되었다.

[1318]

[표 3]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-105	m/z:508.3043 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.0175	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.60-8.58 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.70-7.59 (m, 5H), 7.41-7.37 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.60 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-106	m/z:537.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5166	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.55-7.39 (m, 5H), 7.31-7.22 (m,	9-(4-(1-(2-하이드록시에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1319]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		1H), 5.15 (s, 2H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.06 (t, <i>J</i> = 5.20 Hz, 2H), 3.68 (t, <i>J</i> = 5.20 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.451- 3.27 (m, 1H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 6H).	
I-107	m/z:482.2349 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.23	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 5H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.24-1.23 (m, 6H).	9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-7-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-108	m/z:534.5019 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.0708	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.64 - 8.57 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (br d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 1.68 - 1.54 (m, 4H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)사이클로프로필)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1320]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-109	m/z:495.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9096	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.57-8.55 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 3H), 5.58 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.85 (t, J = 7.20 Hz, 4H), 3.56-3.54 (m, 4H), 2.37-2.28(m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.90 Hz, 6H).	9-(4-(3-(아제티딘-1-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-110	m/z:549.4547 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.638	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.50-7.37 (m, 5H), 7.30-7.21 (m, 1H), 5.55-5.43 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.99-4.90 (m, 2H), 4.86-4.77 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.36-3.32 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.80 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-(옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-111	m/z:459.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6516	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.98-3.88 (m,	9-(((1s,4s)-4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥실)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1321]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 7.20 Hz, 2H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 6H), 1.31-1.05 (m, 8H).	
I-112	m/z:459.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.719	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 5.73-5.72 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 3H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 5H), 1.72-1.51 (m, 6H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 6H).	9-(((1r,4r)-4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥실)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-113	m/z:508.3694 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2874	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.60-8.58 (m, 1H), 8.53 (2, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.62-3.57 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-114	m/z:534.4369	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz,	9-(4-(1-사이클로프로필-4-

[1322]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.1783	CD <sub>3</sub> OD) δ 8.59-8.47 (m, 2H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.67-3.52 (m, 5H), 1.22 (d, J = 6.80 Hz, 6H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H).	(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-115	m/z:522.4608 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.097	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.59-8.57 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 5H), 7.37-7.34 (m, 1H), 5.97-5.91 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.12 (d, J = 7.20 Hz, 3H), 1.27-1.20 (m, 6H).	(R)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-116	m/z:522.4681 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.0984	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.59-8.57 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 5H), 7.37-7.34 (m, 1H), 5.96-5.91 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.12 (d, J = 7.60	(S)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1323]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		Hz, 3H), 1.27-1.21 (m, 6H).	
I-117	m/z:579.5543 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2874	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.63 (s, 1H), 8.61-8.54 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.63-3.54 (m, 5H), 3.46 (s, 3H), 2.81-2.78 (m, 4H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(5-모폴리노-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-118	m/z:470.3 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9883	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.63-8.60 (m, 2H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.90 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(3-메톡시-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-119	m/z:550.4299 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.0446	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.82 (s, 1H), 8.60-8.59 (m, 1H), 7.98-7.60 (m, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.40 Hz, 1H),	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7-(옥세탄-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1324]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		7.72-7.67 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 5.61-5.54 (m, 1H), 5.15-5.08 (m, 4H), 5.00-4.96 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.61-3.31 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 6H).	
I-120	m/z:552.4071 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.085	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.64 (s, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.12 (t, <i>J</i> = 5.20 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (t, <i>J</i> = 5.20 Hz, 2H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필피리딘-3- 일)-7-(2-메톡시에틸)-9-(4- (1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-121	m/z:598.4064 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.085		7-(1,1-디옥시도티에탄-3- 일)-2-(2-이소프로필피리딘- 3-일)-9-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-122	m/z:578.4492 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.112		2-(2-이소프로필피리딘-3- 일)-9-(4-(1-메틸-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7-

[1325]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
			(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-123	m/z:538.3385 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9097		7-(2-하이드록시에틸)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-124	m/z:550.2679 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9767		2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-(옥세탄-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-125	m/z:544.2222 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.0715		9-(3,5-디플루오로-4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-126	m/z:526.2587 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.0446	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.65 (s, 1H), 8.61-8.58 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.62-3.55 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.90 Hz, 6H).	9-(3-플루오로-4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-127	m/z:526.2157 [M+H] <sup>+</sup> Rt	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.68 (d, J = 4.40 Hz, 1H),	9-(2-플루오로-4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-

[1326]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	(min):1.058	8.59 (s, 1H), 8.50-8.46 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 6H).	이소프로필피리딘-3-일)-7- 메틸-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-128	m/z:544.2872 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.0984	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.56- 8.54 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.63-3.50 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.90 Hz, 6H).	9-(2,6-디플루오로-4-(1- 메틸-4-(트리플루오로메틸)- 1H-이미다졸-2-일)벤질)-2- (2-이소프로필피리딘-3-일)- 7-메틸-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-129	m/z:511.2647 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.015	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.59- 8.48 (m, 2H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.70-7.56 (m, 5H), 7.38-7.30 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.64-3.52 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필피리딘-3- 일)-7-(메틸-d3)-9-(4-(1- 메틸-4-(트리플루오로메틸)- 1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-130	m/z:514.2547 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.0041	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.57- 8.52 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.71-7.56 (m, 5H), 7.36-7.32	2-(2-이소프로필피리딘-3- 일)-7-(메틸-d3)-9-(4-(1- (메틸-d3)-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1327]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		(m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.80 Hz, 6H).	
I-131	m/z:511.2382 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.0175	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.57-8.54 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 5H), 7.33-7.30 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.62-3.52 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.80 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-(메틸-d3)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-132	m/z:523.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3917		2-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-133	m/z:551.405 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.0041		7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-모르폴리노피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-134	m/z:539.3129 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.955		2-(2-(3-플루오로아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-135	m/z:557.3753 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3412		2-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-

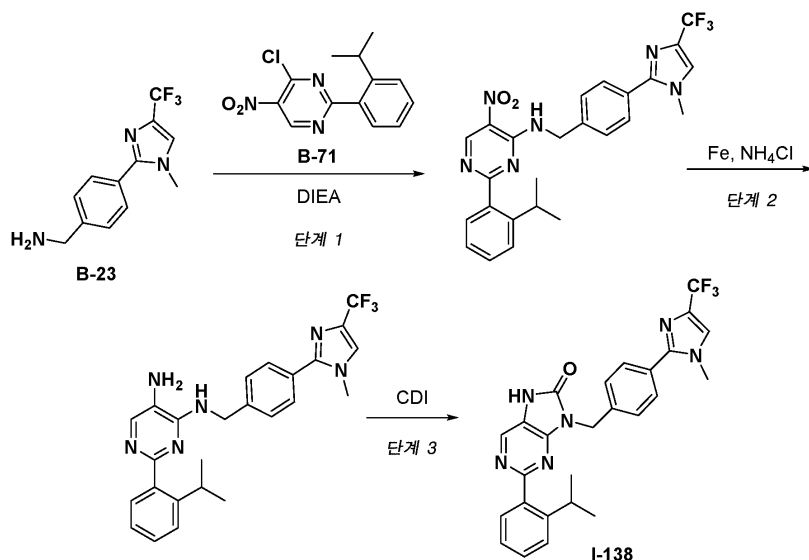
[1328]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
			디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-136	m/z:589.4218 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2383		7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-137	m/z:522.4094 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3412		2-(2-사이클로프로폭시피리딘-3-일)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1329]

[1330]

실시예 35: 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-138)



[1331]

[1332] 단계 1. 2-(2-이소프로필페닐)-N-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-5-니트로피리미딘-4-아민

[1333] THF(280 mL) 중의 중간체 B-71 (4.03g, 14.51mmol) 및 DIEA (5.66g, 43.79mmol)의 혼합물을 -78℃에서 중간체 B-23의 용액 (3.73g, 14.61mmol)의 용액을 적가하여 처리하고, 수득한 용액을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 1시간에 걸쳐 서서히 주위 온도까지 가온되게 하고, 그 결과 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(33% EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 4.8g(66%)의 2-(2-이소프로필페닐)-N-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-5-니트로피리미딘-4-아민을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  497.1  $[M+H]^+$

[1334] 단계 2. 2-(2-이소프로필페닐)-N-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)피리미딘-4,5-디아민

[1335] 2-(2-이소프로필페닐)-N-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-5-니트로피리미딘-4-아민 (4.1g, 8.26mmol), 철 분말 (2.31g, 41.36mmol) 및 암모늄 클로라이드 (1.31g, 24.49mmol)의 혼합물을 3:3:1 EtOH/THF/물(42 mL) 중에 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 진공 하에 농축시켜 5.3g (미정제)의 2-(2-이소프로필페닐)-N-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)피리미딘-4,5-디아민을 갈색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  467.2  $[M+H]^+$

[1336] 단계 3. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1337] 2-(2-이소프로필페닐)-N-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)피리미딘-4,5-디아민 (3.0g, 6.43mmol) 및 DCM(30 mL) 중의 CDI (3.12g, 19.24mmol)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시키고, 물(100 mL) 중에 분산시키고 EtOAc (2×150 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 나트륨 셀레이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 초기에 실리카겔 크로마토그래피 (50% EtOAc/PE로 용리함)로 정제한 다음, 분취-HPLC로 추가 정제하여 1.005g(40%)의 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-138)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[1338] 표 4 (일반적인 절차 C). 실시예 35에 따라 표 4에 열거된 화합물을 본원에 기술된 적정 수준의 시판 시약 및/또는 중간체를 사용하여 합성하였다. 거울상이성질체는, 생성되었을 시, 키랄 HPLC에 의해 분리되었고 절대 입체화학물질들이 임의로 할당되었다.

[1339] [표 4]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-138	m/z:493.18 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.58	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.67- 7.62 (m, 5H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.35- 3.28 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1- 메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-139	m/z:412.2818 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.32	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95- 7.78 (m, 3H), 7.65 (d, J = 6.20 Hz, 2H), 7.50-7.35 (m, 3H), 7.30- 7.21 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.30-3.15 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.90 Hz, 6H).	9-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1- 일)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-140	m/z:412.2818 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.59	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.40 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.99 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.30- 7.18 (m, 1H), 5.12 (s, 2H),	9-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-2- 일)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1340]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		3.52-3.31 (m, 1H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.60 Hz, 6H).	
I-141	m/z:426.2854 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.67	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H) , 8.09 (s, 2H), 7.97(d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.55(d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.49(d, <i>J</i> = 7.50 Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.29-7.15 (m, 1H) , 5.76(q, <i>J</i> = 7.50 Hz, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 1.96 (d, <i>J</i> = 7.50 Hz, 3H), 1.04-0.95(m, 6H).	(S)-9-(1-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-142	m/z:426.32 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.67	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , ppm) δ 11.47 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.98(d, <i>J</i> = 8.70 Hz, 2H), 7.56(d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.20 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 7.27-7.10 (m, 1H), 5.79(q, <i>J</i> = 7.20	(R)-9-(1-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1341]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		Hz, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 1.97 (d, <i>J</i> = 7.50 Hz, 3H), 1.05-0.95(m, 6H).	
I-143	m/z:429.3747 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.03	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.0 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 1H), 7.55-7.38 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 3.95 (d, <i>J</i> = 7.20 Hz, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.25 (d, <i>J</i> = 7.20 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-((1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-144	m/z:415.3364 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.96	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 3.00 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 3.90 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 4H), 7.27-7.21	2-(2-이소프로필페닐)-9-((1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1342]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		(m, 2H), 4.65-4.53 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.01-2.77 (m, 4H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.90 Hz, 6H).	
I-145	m/z:411.2225 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.51		9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-146	m/z:412.2818 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5		9-((6-(1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-147	m/z:426.1938 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.39	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 3H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 1H), 5.98-5.93 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.11 (d, <i>J</i> = 7.20 Hz, 3H), 1.14-1.01 (m, 6H).	(S)-9-(1-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-148	m/z:426.2366 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.39	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 3H),	(R)-9-(1-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1343]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		7.74-7.72 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 1H), 5.95-5.83 (m, 1H), 3.33-3.21 (m, 1H), 2.11 (d, J = 7.60 Hz, 3H), 1.14-1.02 (m, 6H).	
I-149	m/z:479.2247 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.79		2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-150	m/z:427.0969 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.34		2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-151	m/z:370.1039 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.47		4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)벤조니트릴
I-152	m/z:427.3232 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5436		2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-153	m/z:444.14 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):		2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(모르폴리노메틸)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-154	m/z:412.0846 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.29		9-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-155	m/z:359.122 [M+H] <sup>+</sup> Rt		(R)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(1-페닐에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1344]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	(min):1.69		
I-156	m/z:359.1219 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.69		(S)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(1-페닐에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-157	m/z:425.2752 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.59	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.50 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.88-5.82 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.07 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 7.20 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 7.2 Hz, 3H).	(S)-9-(1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-158	m/z:425.2802 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.59	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.50 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.88-	(R)-9-(1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1345]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		5.82 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.07 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (d, <i>J</i> = 7.20 Hz, 3H), 1.09 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	
I-159	m/z:387.2 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.58	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.40- 7.30 (m, 3H), 7.25-7.09 (m, 2H), 6.89-6.71 (m, 3H), 5.90- 5.85 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 7.45-7.18 (m, 1H), 3.21- 3.01 (m, 2H), 2.31-2.12 (m, 1H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 3H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 3H)	(R)-9-(크로만-4-일)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-160	m/z:425.1005 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.98	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.23 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.67- 7.66 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.43- 7.39 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.03-	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1- 메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1346]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		7.00 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.50-3.43 (m, 1H), 1.21-1.19 (m, 6H).	
I-161	m/z:443.2182 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92- 7.90 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.29- 7.22 (m, 2H), 4.08 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 1H), 2.70- 2.69 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.55- 1.48 (m, 1H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(2-(1- (피리딘-3-일)피페리딘-4- 일)에틸)-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-162	m/z:445.1508 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.66	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.52 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.90- 7.83 (m, 2H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.43- 7.38 (m, 3H),	9-(2-클로로-4-(1H-피라졸-1- 일)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1347]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		7.27 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.43-3.36 (m, 1H), 1.16-1.13 (m, 6H).	
I-163	m/z:451.0999 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.75	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.87 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.54- 7.45 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 5.20-5.13 (m, 1H), 4.86- 4.78 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.33-3.12 (m, 1H), 2.49- 2.42 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.32- 1.13 (m, 6H).	9-((1R,2S)-2-(4-(1H-피라졸-1- 일)페닐)사이클로부틸)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-164	m/z:451.1105 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.75	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.87 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.54- 7.45 (m, 2H),	9-((1S,2R)-2-(4-(1H-피라졸-1- 일)페닐)사이클로부틸)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1348]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		7.35-7.32 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 5.20-5.13 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.33-3.12 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.32-1.13 (m, 6H).	
I-165	m/z:430.0399 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.35	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 3H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.14-3.10 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 6H).	9-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-166	m/z:430.0403 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.62	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.33 (s, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.14-3.08 (m,	9-(4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)벤질)-2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1349]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		1H), 1.26-1.24 (m, 6H).	
I-167	m/z:429.1469 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.58	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.56 (s, 1H), 8.52-8.39 (m, 1H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.48-7.22 (m, 5H), 6.54 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.61-3.57 (m, 1H), 1.22-0.91 (m, 6H).	9-(2-플루오로-4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-168	m/z:427.0969 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.57		2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸-2H-테트라졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-169	m/z:412.0846 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.49		2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(옥사졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-170	m/z:429.1115 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.58	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.62 (s, 1H), 8.46-8.40 (m, 2H), 7.81-7.79 (m, 3H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.53-6.52 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.32-3.27 (m, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1350]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-171	m/z:345.1513 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.59	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.36 (s, 1H), 7.54-7.18 (m, 9H), 5.02 (s, 2H), 3.49-3.40 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.90 Hz, 6H).	9-벤질-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-172	m/z:443.15 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.83	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 4H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.21-7.07 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 1H), 1.18-1.16 (m, 6H).	2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-173	m/z:509.47 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8961	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.31-8.30 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.48-7.7.38 (m, 5H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.02-6.00 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.32-3.22 (m, 5H), 2.60-2.52 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1351]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-174	m/z:496.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5706	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.66-7.58(m, 2H), 7.52-7.37(m, 5H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.03(d, J = 2.80 Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.84-3.77(m, 4H), 3.31-3.20 (m, 5H), 1.14 (d, J = 6.90 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-모폴리노-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-175	m/z:426.3171 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3817		2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-176	m/z:443.3 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.977	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.35 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 7.55-7.44 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.29-7.06 (m, 1H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.52-3.31 (m, 1H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 6H).	9-(4-(5-플루오로-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-177	m/z:429.2857		9-(3-플루오로-4-(1H-피라졸-1-

[1352]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5706		일)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-178	m/z:377.2326 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.7055		(R)-9-(1-(4- 플루오로페닐)에틸)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-179	m/z:377.2653 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.7055		(S)-9-(1-(4- 플루오로페닐)에틸)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-180	m/z:393.2704 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4357		(S)-9-(1-(4-플루오로페닐)-2- 하이드록시에틸)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-181	m/z:375.2513 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3952		(S)-9-(2-하이드록시-1- 페닐에틸)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-182	m/z:399.31 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.7567		2-(2-이소프로필페닐)-9-((1- 메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5- 일)메틸)-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-183	m/z:423.2614 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2975		2-(2-이소프로필페닐)-9-(4- (메틸설폰일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-184	m/z:425.3161 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5976	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.92 (b, s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (m, 5H), 7.41 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.21(s, 1H), 5.16 (m,	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5- 메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1353]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		2H), 3.44 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	
I-185	m/z:426.3171 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3409	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.57-7.53 (m, 2H) 7.49-7.41 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-186	m/z:414.3545 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.1933	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.50 Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.32-3.14 (m, 4H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.90 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-((2-메틸-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-187	m/z:428.3976 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.275		6-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-2-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온
I-188	m/z:445.3015 [M+H] <sup>+</sup>		2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸-

[1354]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	Rt (min):1.405		1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤질)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-189	m/z:445.3235 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.405		2-(3-플루오로-2- 이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸- 1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤질)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-190	m/z:453.36 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6733		(R)-9-(1-(4-(3,5-디메틸-1H- 피라졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-191	m/z:453.36 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6733		(S)-9-(1-(4-(3,5-디메틸-1H- 피라졸-1-일)페닐)에틸)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-192	m/z:535.4166 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5183	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.37- 8.25 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.53-7.35 (m, 5H), 7.34- 7.19 (m, 1H), 5.58-5.42 (m, 1H), 5.01-4.77 (m, 7H), 3.42- 3.24 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1- (옥세탄-3-일)-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-193	m/z:511.42 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6133	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.70- 7.53 (m, 5H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.21-	2-(3-플루오로-2- 이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸- 4-(트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1355]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		3.09 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 6H).	
I-194	m/z:493.413 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.815	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.60 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.61-7.32 (m, 7H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.47- 3.43 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.10-1.06 (m, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5- 메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H- 피라졸-1-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-195	m/z:493.413 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.8133	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.52-7.32 (m, 7H), 7.28-7.17 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.43- 3.39 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3- 메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H- 피라졸-1-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-196	m/z:436.3293 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5983	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83- 7.81 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.29-	1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)- 8-옥소-7,8-디하이드로-9H- 퓨린-9-일)메틸)페닐)-1H- 피라졸-3-카르보니트릴

[1356]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		7.25 (m, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.30- 3.26 (m, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).	
I-197	m/z:411.3013 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.525		9-(3-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-198	m/z:459.34 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.465	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.65 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.48-7.34 (m, 5H), 7.26-7.23 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.48-3.41 (m, 1H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	9-(4-(4-클로로-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-199	m/z:461.3603 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.61	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 3H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.50-7.37 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 1.14 (d, <i>J</i>	1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1H-피라졸-3,5-디카르보니트릴

[1357]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		= 7.2 Hz, 6H).	
I-200	m/z:440.36 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.595	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.59 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.52- 7.50 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.46- 3.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	9-(4-(2,5-디메틸옥사졸-4- 일)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-201	m/z:553.5312 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5633	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 1H), 5.55- 5.43 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.99-4.91 (m, 2H), 4.84- 4.78 (m, 2H), 3.23- 3.11 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	2-(3-플루오로-2- 이소프로필페닐)-9-(4-(1- (옥세탄-3-일)-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-202	m/z:499.46 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33	2-(3-플루오로-2- 이소프로필페닐)-9-(4-(4-메틸-

[1358]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	Rt (min):0.86	(s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.34- 7.24 (m, 2H), 7.19-7.09 (m, 1H), 5.49-5.37 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.02- 4.90 (m, 2H), 4.88-4.78 (m, 2H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	1-(옥세탄-3-일)-1H-이미다졸- 2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-203	m/z:440.36 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):		9-((6-(1,4-디메틸-1H- 이미다졸-2-일)피리딘-3- 일)메틸)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-204	m/z:441.4002 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6167	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.55- 7.41 (m, 5H), 7.29-7.26 (m, 1H), 5.94 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.94 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 3H), 3.34- 3.24 (m, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3- 메톡시-1H-피라졸-1-일)벤질)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1359]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-205	m/z:441.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.1117	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 3.60 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 5.48 (d, <i>J</i> = 3.60 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.23-1.13 (m, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-206	m/z:441.4005 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.505	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.54-7.41 (m, 6H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.85 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메톡시-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-207	m/z:450.401 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.625	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.52 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i>	1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴

[1360]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		= 8.4 Hz, 2H), 7.52-7.50 (m, 3H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.28- 7.22 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.48-3.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.90 Hz, 6H).	
I-208	m/z:450.3727 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6683	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.42 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.55-7.52 (m, 3H), 7.44- 7.37(m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).	1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)- 8-옥소-7,8-디하이드로-9H- 퓨린-9-일)메틸)페닐)-3-메틸- 1H-피라졸-5-카르보닐트릴
I-209	m/z:494.3882 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6516		2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1- 메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H- 1,2,4-트리아졸-5-일)벤질)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-210	m/z:459.3448 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.7817	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.58 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 5H), 7.41- 7.37 (m, 2H), 7.24-7.20 (m,	9-(4-(3-클로로-5-메틸-1H- 피라졸-1-일)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1361]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		1H), 6.34 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.45-3.38 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.08-1.02 (m, 6H).	
I-211	m/z:459.3448 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.7864	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 5H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.35-3.31 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.19-1.13 (m, 6H).	9-(4-(5-클로로-3-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-212	m/z:445.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5142	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.28-7.24(m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 4H), 1.88-1.84 (m, 6H), 1.39-1.32 (m, 8H).	9-(((1s,4s)-4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥실)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-213	m/z:445.4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.29	9-(((1r,4r)-4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-

[1362]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	Rt (min):1.5667	(s, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.17-4.15 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.56-3.29 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 4H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 6H).	일)사이클로헥실)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-214	m/z:507.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6617	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.31 (d, <i>J</i> = 2.80 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 5H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 1H), 5.91-5.83 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.10 (d, <i>J</i> = 7.20 Hz, 3H), 1.21-1.10 (m, 6H).	(R)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-215	m/z:507.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6609	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.70-7.59 (m, 5H), 7.47-7.36 (m,	(S)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(1-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1363]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		3H), 7.29-7.20 (m, 1H), 5.93-5.83 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.10 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 3H), 1.21-1.10 (m, 6H).	
I-216	m/z:429.2632 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.7009		9-(4-(3,3-디메틸옥세탄-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-217	m/z:402.1073 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.26		N-(3-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)아세트아미드
I-218	m/z:402.1415 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.22		N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)아세트아미드
I-219	m/z:493.35 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5436	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.63-7.58 (m, 4H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.35-3.28 (m, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-220	m/z:470.4105 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.47	tert-부틸 4-플루오로-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-

[1364]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	Rt (min):1.6785	(s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.21 (br d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.09 (br d, <i>J</i> = 18.5 Hz, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.40 (br d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.97 (br s, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.72- 1.57 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	7,8-디하이드로-9H-퓨린-9- 일)메틸)피페리딘-1- 카복실레이트
I-221	m/z:494.3265 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.06		2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(4- (피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1- 일)벤질)-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-222	m/z:480.19 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.88	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.30 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57- 7.50 (m, 5H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.54- 3.45 (m, 2H), 3.44-3.30 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.13- 2.91 (m, 2H),	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3- (피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-1- 일)벤질)-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온

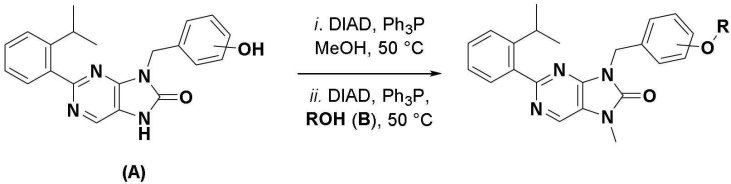
[1365]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		2.27-2.18 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.25-1.21 (m, 6H).	
I-223	m/z:494.23 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.92	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.29 (s, 1H), 1.14-1.12 (m, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(피페리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-224	m/z:494.21 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.92		(R)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(피페리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-225	m/z:494.23 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.92		(S)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(피페리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-226	m/z:437.3696 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.03-	9-(1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)사이클로프로필)-2-(2-

[1366]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	Rt (min):1.5706	9.90 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 5H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 3.46 (br d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.70-1.51 (m, 4H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-227	m/z:389.2778 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6785	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.62 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 4H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	9-(1-(4- 플루오로페닐)사이클로프로필)- 2-(2-이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온

라이브러리 프로토콜 A.



주석: 이 프로토콜의 모든 시약은 무수 THF에서 0.2M 용액으로서 사용되었다. 질소 분위기하에, 페놀(A)(중간체 B-94 또는 B-96) (150 $\mu$ l, 0.030mmol), MeOH (165 $\mu$ l, 0.033mmol) 및 트리페닐포스핀 (180 $\mu$ l, 0.036mmol)를 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (180 $\mu$ l, 0.036mmol)로 처리하고, 그 혼합물을 50℃까지 가열하였다. 2 시간 후, 추가의 트리페닐포스핀 (180 $\mu$ l, 0.036mmol) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (180 $\mu$ l, 0.036mmol)를 첨가하고, 그 혼합물을 50℃까지 2시간 동안 가열하였다. 그 용액을 농축시키고, 무수 THF (400 $\mu$ l)에 용해시키고, 알콜(B) (150 $\mu$ l, 30.0  $\mu$ mol) 및 트리페닐포스핀 (150 $\mu$ l, 30.0  $\mu$ mol)을 첨가하였다. 바이알을 질소로 씻어 내고, 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (180 $\mu$ l, 0.036mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃까지 가열하였다. 2시간 후, 추가의 트리페닐포스핀 (180 $\mu$ l, 0.036mmol) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (180 $\mu$ l, 0.036mmol)를 첨가하고, 그 혼합물을 50℃에서 2시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 1 N NaOH(0.5 mL)와 EtOAc(0.5 mL) 사이에 분할시켰다. 유기층을 분리하고 수성 상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 농축시켜 조 생성물을 획득하고, 이것을 질량-유발된 분취 HPLC로 정제하였다. 생성물-함유 분획을 조합하고, Genevac에서 농축시켜 목적 생성물을 획득하였다.

표 5. 하기 화합물은 라이브러리 프로토콜 A에 따라 합성하였다:

[1372] [표 5]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
I-228	m/z:429.2763 [M+H] <sup>+</sup> Rt	9-(4-(사이클로프로필메톡시)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온

[1373]

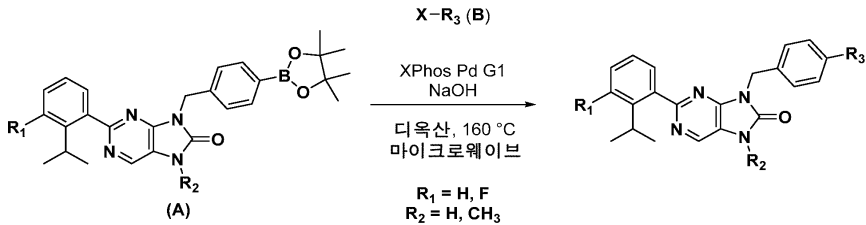
화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	(min):1.91	
I-229	m/z:459.2066 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.7	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4- (테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-230	m/z:486.3091 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.21	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-((1- 메틸피페리딘-3-일)메톡시)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-231	m/z:466.2258 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.64	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(피리딘-2- 일메톡시)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-232	m/z:469.2157 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.16	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-((1-메틸- 1H-이미다졸-5-일)메톡시)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-233	m/z:446.2729 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.11	9-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-234	m/z:460.2465 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.16	9-(4-(3-(디메틸아미노)프로폭시)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-235	m/z:470.2162 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.73	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-((5- 메틸이속사졸-3-일)메톡시)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-236	m/z:447.2477 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.76	9-(4-(2-에톡시에톡시)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-237	m/z:429.2447 [M+H] <sup>+</sup> Rt	9-(4-사이클로부톡시벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온

[1374]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	(min):1.99	
I-238	m/z:459.2066 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.7	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4- ((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)벤질)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-239	m/z:429.2409 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.93	9-(3-(사이클로프로필메톡시)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-240	m/z:459.24 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.73	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(3- ((테트라하이드로푸란-3-일)메톡시)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-241	m/z:486.3091 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.23	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(3-((1- 메틸피페리딘-3-일)메톡시)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-242	m/z:466.226 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.66	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(3-(피리딘-2- 일메톡시)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-243	m/z:469.2407 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.18	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(3-((1-메틸- 1H-이미다졸-5-일)메톡시)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-244	m/z:446.2659 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.12	9-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-245	m/z:460.2729 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.17	9-(3-(3-(디메틸아미노)프로폭시)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-246	m/z:429.2447 [M+H] <sup>+</sup> Rt	9-(3-사이클로부톡시벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	(min):2.01	

라이브러리 프로토콜 B.



질소 하에서, 봉산 에스테르(A)(중간체 B-79, B-83, B-86 또는 B-101)(디옥산 중 0.2M, 50 $\mu$ l, 30.0 $\mu$ mol), 아릴 할라이드(B) (디옥산 중 0.2M, 225 $\mu$ l, 45.0  $\mu$ mol), 1N NaOH (100 $\mu$ l, 100  $\mu$ mol) 및 XPhos Pd G1 (디옥산 중 0.02M, 70 $\mu$ l, 1.400  $\mu$ mol)의 혼합물을 Biotage 개시제 마이크로웨이브로 160 $^{\circ}$ C에서 20분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 1 N NaOH(0.5 mL)와 EtOAc(0.5 mL) 사이에 분할시켰다. 유기 층을 분리하고 수성 상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이것을 질량-유발된 분취 HPLC로 정제하였다. 생성물-함유 분획을 조합하고, Genevac에서 농축시켜 목적 생성물을 수득하였다.

표 6. 다음과 같은 화합물은 라이브러리 프로토콜 B에 따라 합성하였다.

[1381] [표 6]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
I-247	m/z:423.0857 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.43	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(피라진-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1382]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
I-248	m/z:492.2152 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.23	9-((3'-(2-(디메틸아미노)에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-249	m/z:492.2184 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.19	9-((4'-(2-(디메틸아미노)에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-250	m/z:508.2132 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.27	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(6-모르폴리노피리미딘-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-251	m/z:425.1005 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.01	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-252	m/z:439.1402 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.42	9-(4-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-253	m/z:440.0798 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.59	9-(4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-254	m/z:483.1449 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.22	2-(4-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)아세트산
I-255	m/z:423.0856 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.48	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(피리미딘-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-256	m/z:425.1726 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.02	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-257	m/z:439.1 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.04	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-258	m/z:453.16 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.88	9-(4-(1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-259	m/z:522.29	9-((2'-(2-(디메틸아미노)에톡시)-[1,1'-

[1383]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.11	바이페닐]-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)- 7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-260	m/z:522.29 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.08	9-((3'-(2-(디메틸아미노)에톡시)-[1,1'- 바이페닐]-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)- 7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-261	m/z:522.24 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.06	9-((4'-(2-(디메틸아미노)에톡시)-[1,1'- 바이페닐]-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)- 7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-262	m/z:506.25 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.06	9-((4'-(2-(디메틸아미노)에틸)-[1,1'- 바이페닐]-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)- 7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-263	m/z:522.24 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.1	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(6- 모르폴리노피리미딘-4-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-264	m/z:439.18 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.88	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸- 1H-이미다졸-5-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-265	m/z:481.2228 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.54	9-(4-(6,7-디하이드로-4H-피라졸로[5,1- c][1,4]옥사진-3-일)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-266	m/z:476.16 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.54	9-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-5- 일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-267	m/z:476.1638 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.77	9-(4-(벤조[d]이속사졸-7-일)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-268	m/z:475.189 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.76	9-(4-(1H-인다졸-7-일)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-269	m/z:475.19 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.94	9-(4-(이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)벤질)-2- (2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로- 8H-퓨린-8-온
I-270	m/z:475.19	9-(4-(이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)벤질)-2-

[1384]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.95	(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-271	m/z:439.18 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-272	m/z:440.1596 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.38	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-273	m/z:425.2638 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):2.3761	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-274	m/z:426.12 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-275	m/z:453.36 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9183	9-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-276	m/z:453.36 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8827	9-(4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-277	m/z:467.38 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9771	9-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-278	m/z:483.4002 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4357	3-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-카르복사미드
I-279	m/z:454.34 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3892	9-(4-(1,5-디메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1385]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
I-280	m/z:508.3663 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.8404	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-281	m/z:470.3911 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.62	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메톡시-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-282	m/z:525.47 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5302	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-5-모폴리노-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-283	m/z:454.34 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3517	9-(4-(1,3-디메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-284	m/z:467.37 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.773	9-(4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-285	m/z:440.2952 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4334	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-286	m/z:476.38 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):	9-(4-(1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-287	m/z:440.2953 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4222	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-288	m/z:469.36 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.825	9-(4-(5-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-289	m/z:476.31	9-(4-(이미다조[1,2-a]피라진-8-일)벤질)-2-

[1386]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4959	(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-290	m/z:440.3368 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.7325	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(4-메틸옥사졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-291	m/z:462.34 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3534	9-(4-(이미다조[1,2-a]피라진-8-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-292	m/z:511.42 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3952	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-5-모폴리노-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-293	m/z:494.3611 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.7055	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-294	m/z:440.36 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.27	9-(4-(1,5-디메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-295	m/z:456.3541 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4762	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메톡시-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-296	m/z:440.36 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2334	9-(4-(1,3-디메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-297	m/z:455.35 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.7613	9-(4-(5-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-298	m/z:426.3171	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-

[1387]

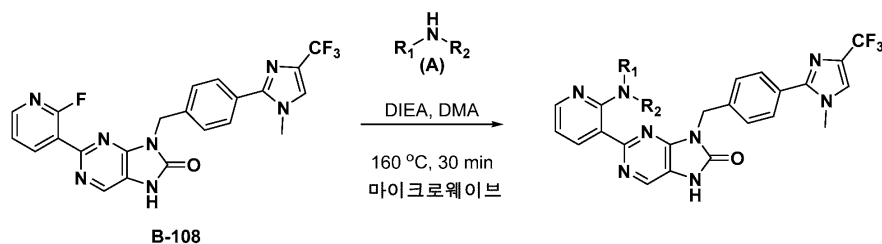
화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.719	1,2,3-트리아졸-5-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-299	m/z:453.37 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.638	9-(4-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-300	m/z:442.34 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.638	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(5-메틸티아졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-301	m/z:456.35 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.7083	9-(4-(2,5-디메틸티아졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-302	m/z:458.34 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2917	9-(4-(5-(하이드록시메틸)티아졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-303	m/z:456.3541 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.7476	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(5-메틸티아졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-304	m/z:470.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.86	9-(4-(2,5-디메틸티아졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-305	m/z:472.39 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4183	9-(4-(5-(하이드록시메틸)티아졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-306	m/z:476.38 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4184	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(6-메틸이미다조[1,2-a]피라진-8-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-307	m/z:457.38	9-(4-(1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-

[1388]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.88	(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-308	m/z:443.3 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8783	2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-309	m/z:439.32 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.85	(R)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(1-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-310	m/z:439.32 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):	(S)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(1-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐)에틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1389]

[1390] 라이브러리 프로토콜 C.



[1391]

[1392] 마이크로웨이브 반응 바이알에, 중간체 **B-108** (DMF 중의 0.2M, 150 $\mu$ l, 30.0  $\mu$ mol), 아민 (A) (0.2 M 디옥산, 300 $\mu$ l, 60 $\mu$ mol) 및 DIEA (15 $\mu$ l, 86 $\mu$ mol)로 충전하고, Biotage 마이크로웨이브 반응기 내 160 $^{\circ}$ C에서 30분 동안 가열하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔류물을 1N NaOH (0.5 mL) 및 EtOAc (0.5 mL) 사이로 분할하였다. 유기 층을 분리하고 수성 상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 농축시켜 조 생성물을 획득하고, 이것을 질량-유발된 분취 HPLC로 정제하였다. 생성물-함유 분획을 조합하고, Genevac에서 농축시켜 목적 생성물을 획득하였다.

[1393] 표 7. 다음과 같은 화합물은 라이브러리 프로토콜 C에 따라 합성하였다.

[1394] [표 7]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
I-311	m/z:481.3203 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.7747	9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(메틸아미노)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-312	m/z:495.3634 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8287	2-(2-(에틸아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-313	m/z:509.4066 [M+H] <sup>+</sup> [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8692	2-(2-(이소프로필아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-314	m/z:507.378 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8258	2-(2-(사이클로프로필아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-315	m/z:539.4428 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8827	2-(2-((2-에톡시에틸)아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-316	m/z:521.4239 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9097	2-(2-(사이클로부틸아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-317	m/z:539.4428 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8827	2-(2-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-318	m/z:552.4452 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8283	N,N-디메틸-2-((3-(9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-8-옥소-8,9-디하이드로-7H-퓨린-2-일)피리딘-2-일)아미노)아세트아미드
I-319	m/z:539.4429 [M+H] <sup>+</sup>	(R)-2-(2-((1-메톡시프로판-2-일)아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-

[1395]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	Rt (min):0.8827	(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-320	m/z:551.47 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8692	9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)아미노)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-321	m/z:551.47 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8533	9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-322	m/z:537.4274 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8667	(S)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-323	m/z:495.3634 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.7567	2-(2-(디메틸아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-324	m/z:523.4182 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8827	2-(2-(디에틸아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-325	m/z:521.4343 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.7442	9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-326	m/z:535.4121 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8827	9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-327	m/z:539.4428 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8287	2-(2-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1396]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
I-328	m/z:550.5 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.7342	9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-329	m/z:603.5 (M+H) <sup>+</sup> [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.166	9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-330	m/z:523.3847 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8692	2-(2-(이소프로필(메틸)아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-331	m/z:509.4065 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8287	2-(2-(에틸(메틸)아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-332	m/z:563.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4357	2-(2-(메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-333	m/z:537.3624 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9317	9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-모르폴리노피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-334	m/z:525.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8827	2-(2-(3-플루오로아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-335	m/z:507.3261 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.7325	2-(2-(아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-336	m/z:543.3436 [M+H] <sup>+</sup> Rt	2-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

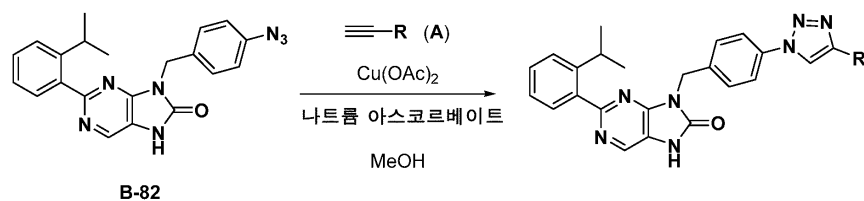
[1397]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	(min):1.2334	퓨린-8-온
I-337	m/z:575.329 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.1255	9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1398]

[1399]

#### 라이브러리 프로토콜 D.



[1400]

[1401]

중간체 **B-82** (MeOH 중 0.2M, 150 $\mu$ l, 30 $\mu$ mol), 알킨(**A**) (MeOH 중 0.2M, 150 $\mu$ l, 30 $\mu$ mol), 구리(II) 아세테이트 (물 중 0.2M 용액, 30 $\mu$ l, 6 $\mu$ mol) 및 나트륨아스코르베이트 (물 중 0.2M, 30 $\mu$ l, 6 $\mu$ mol)의 혼합물을 주위 온도에 서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 1 N NaOH (0.5 mL)와 EtOAc(0.5 mL) 사이에 분할시켰다. 유기 층을 분리하고 수성 상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 분획을 500mg SiliaPrepMB TAAcONa 컬럼

(Silicycle에서 구입)에 두고 MeOH(3 mL)로 용리시켜 잔류 구리를 제거한 다음, 질량-유발형 분취 HPLC로 정제하였다. 생성물-함유 분획을 조합하고, Genevac에서 농축시켜 목적 생성물을 수득하였다.

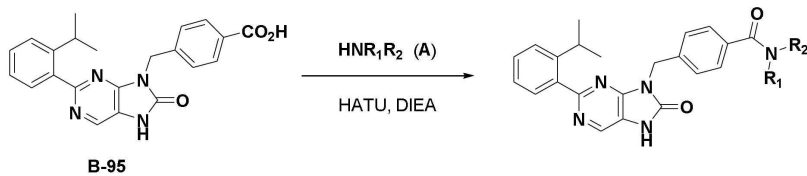
표 8. 다음과 같은 화합물은 라이브러리 프로토콜 D에 따라 합성하였다. .

[표 8]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
I-338	m/z:469.1699 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.02	9-(4-(4-(2-아미노프로판-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-339	m/z:469.159 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1	9-(4-(4-((디메틸아미노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-340	m/z:488.1128 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.7	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-341	m/z:518.1495 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.66	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(4-(4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-342	m/z:456.1049 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.16	9-(4-(4-(2-하이드록시에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-343	m/z:452.075 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5	9-(4-(4-사이클로프로필-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-344	m/z:456.1049 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.33	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(4-(메톡시메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-345	m/z:470.1449 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.26	9-(4-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-346	m/z:497.1849 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.07	9-(4-(4-((디에틸아미노)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-347	m/z:456.0592 [M+H] <sup>+</sup>	(R)-9-(4-(4-(1-하이드록시에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	Rt (min):1.2	7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-348	m/z:497.1848 [M+H] <sup>+</sup> [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.08	9-(4-(4-(3-아미노펜탄-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-349	m/z:489.1244 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.48	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(4-(피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-350	m/z:504.0749 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.23	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(4-((메틸설포닐)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1406] 라이브러리 프로토콜 E.



[1407]

[1408] 주석: 모든 시약은 특정적으로 적시하지 않는 한, DMF에서 용액으로 제조하였다. 중간체 **B-95** (0.2M, 100 $\mu$ l, 20  $\mu$ mol), DIEA (6.99 $\mu$ l, 40 $\mu$ mol), HATU (0.2M, 100 $\mu$ l, 20 $\mu$ mol) 및 아민(**A**) (0.2M, 110 $\mu$ l, 22 $\mu$ mol)을 50℃까지 16 시간 동안 가열한 다음, 질소 스트림 하에서 농축시켰다. 잔류물을 포화된 중탄산나트륨(600 $\mu$ l)으로 처리하고 EtOAc (2 $\times$ 600 $\mu$ l)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 질소 스트림 하에 농축시키고 질량-지향형 분취 HPLC로 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

[1409] 표 9. 다음과 같은 화합물은 라이브러리 프로토콜 E에 따라 합성하였다. .

[표 9]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
I-351	m/z:402.1415 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.1767	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸벤즈아미드
I-352	m/z:446.1387 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.22	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드
I-353	m/z:428.1366 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2833	N-사이클로프로필-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)벤즈아미드
I-354	m/z:496.1805 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5277	N-(4-플루오로벤질)-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)벤즈아미드
I-355	m/z:416.1788 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2582	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N,N-디메틸벤즈아미드
I-356	m/z:430.283 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3683	N-이소프로필-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)벤즈아미드
I-357	m/z:444.3262 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.47	N-이소부틸-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)벤즈아미드
I-358	m/z:456.2891 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5031	N-사이클로펜틸-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)벤즈아미드
I-359	m/z:532.4214 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.7842	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-(1-페닐사이클로펜틸)벤즈아미드

[1411]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
I-360	m/z:482.36 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.7833	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8- 디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-((1-메틸- 1H-이미다졸-2-일)메틸)벤즈아미드
I-361	m/z:482.34 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.166	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8- 디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-((1-메틸- 1H-피라졸-4-일)메틸)벤즈아미드
I-362	m/z:444.3262 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4492	N,N-디에틸-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8- 옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9- 일)메틸)벤즈아미드
I-363	m/z:458.3045 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2334	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(모르포린-4- 카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8- 온
I-364	m/z:484.3758 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6784	N-사이클로헥실-4-((2-(2-이소프로필페닐)- 8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)- N-메틸벤즈아미드
I-365	m/z:510.3818 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6059	N-(4-플루오로벤질)-4-((2-(2- 이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H- 퓨린-9-일)메틸)-N-메틸벤즈아미드
I-366	m/z:470.3748 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6092	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(4- 메틸피페리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-367	m/z:486.3594 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2817	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8- 디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸-N- (테트라하이드로-2H-피란-4-일)벤즈아미드
I-368	m/z:500.4251 [M+H] <sup>+</sup> Rt	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3- (메톡시메틸)피페리딘-1-카르보닐)벤질)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1412]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	(min):1.475	
I-369	m/z:456.3232 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4575	(R)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-메틸피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-370	m/z:488.3418 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4834	N-이소프로필-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드
I-371	m/z:513.31 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3683	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸-N-((2-메틸티아졸-4-일)메틸)벤즈아미드
I-372	m/z:468.32 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8692	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤즈아미드
I-373	m/z:430.3313 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3548	N-에틸-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸벤즈아미드
I-374	m/z:444.3262 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4592	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸-N-프로필벤즈아미드
I-375	m/z:444.326 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4357	N-이소프로필-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸벤즈아미드
I-376	m/z:446.2997 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.1117	N-(2-하이드록시에틸)-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸벤즈아미드
I-377	m/z:444.3262 [M+H] <sup>+</sup>	9-(4-(3-하이드록시아제티딘-1-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-

[1413]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	Rt (min):1.0833	디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-378	m/z:458.3495 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.085	(S)-9-(4-(3-하이드록시피롤리딘-1- 카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-379	m/z:442.3694 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3952	N-사이클로프로필-4-((2-(2- 이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H- 퓨린-9-일)메틸)-N-메틸벤즈아미드
I-380	m/z:487.4315 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.15	N-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)-4-((2-(2- 이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H- 퓨린-9-일)메틸)-N-메틸벤즈아미드
I-381	m/z:444.3262 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.166	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8- 디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-(옥세탄- 3-일)벤즈아미드
I-382	m/z:472.413 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2198	(S)-9-(4-(2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1- 카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-383	m/z:499.4594 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.112	9-(4-(4-아세틸피페라진-1-카르보닐)벤질)- 2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-384	m/z:516.4446 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2603	(S)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(2- 메톡시에톡시)피롤리딘-1-카르보닐)벤질)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-385	m/z:486.3949 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.42	9-(4-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4- 카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-386	m/z:446.3416 [M+H] <sup>+</sup> Rt	9-(4-(3-플루오로아제티딘-1- 카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1414]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	(min):1.2975	
I-387	m/z:472.3547 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2317	N-((1R,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)벤즈아미드
I-388	m/z:492.3783 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4884	9-(4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-389	m/z:442.3446 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3412	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-390	m/z:456.3541 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4567	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-메틸피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-391	m/z:486.3912 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4159	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-(1-(메톡시메틸)사이클로프로필)-N-메틸벤즈아미드
I-392	m/z:478.3459 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4217	9-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-393	m/z:484.4402 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.325	9-(4-(5-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-394	m/z:484.3758 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2233	9-(4-(6-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-395	m/z:456.4191 [M+H] <sup>+</sup>	(S)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-메틸피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-

[1415]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	Rt (min):1.4467	디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-396	m/z:486.4564 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4	(S)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-397	m/z:484.4806 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.66	9-(4-(2-에틸피페리딘-1-카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-398	m/z:470.4625 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.565	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-메틸피페리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-399	m/z:470.4625 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.59	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-메틸피페리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-400	m/z:500.4996 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4933	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-(메톡시메틸)피페리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-401	m/z:486.4564 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3683	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-메톡시피페리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-402	m/z:472.4281 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.25	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸-N-(테트라하이드로푸란-3-일)벤즈아미드
I-403	m/z:486.4688 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3983	(R)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-404	m/z:472.4637 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3033	(R)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-메틸모르폴린-4-카르보닐)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-405	m/z:472.4321	(S)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-

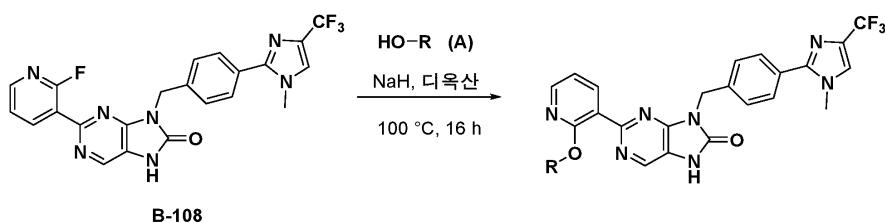
[1416]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.305	메틸모르폴린-4-카르보닐)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-406	m/z:484.4408 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.51	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8- 디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸-N- (2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드
I-407	m/z:460.2274 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8- 디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-(2- 메톡시에틸)-N-메틸벤즈아미드
I-408	m/z:459.2 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.77	N-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-((2-(2- 이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H- 퓨린-9-일)메틸)벤즈아미드
I-409	m/z:499.24 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.83	4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8- 디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-(2- (피페리딘-1-일)에틸)벤즈아미드
I-410	m/z:471.38 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.7583	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(4- 메틸피페라진-1-카르보닐)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-411	m/z:484.4166 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3117	9-(4-(2-옥사-5-아자스피로[3.4]옥탄-5- 카르보닐)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1417]

[1418]

#### 라이브러리 프로토콜 F.



[1419]

[1420]

반응 바이알을 알콜(A) (디옥산 중 0.2M 용액, 165 $\mu$ l, 33.0 $\mu$ mol) 및 수소화나트륨 (디옥산 중 1.0M 현탁액, 60 $\mu$ l, 60.0 $\mu$ mol)으로 충전하고, 바이알에 뚜껑을 덮고 주위 온도에서 15분 동안 진탕하였다. 그런 다음, 중간체 **B-108** (디옥산 중 0.2 M 용액, 150 $\mu$ l, 30.0 $\mu$ mol)을 첨가하고 그 혼합물을 100 $^{\circ}$ C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 1N NaOH (0.5 mL) 및 EtOAc (0.5 mL) 사이에서 분할하였다. 유기층을 분리하고 EtOAc(0.5 mL)로 수성층의 두 번째 추출물과 조합하였다. 농축 후, 그 생성물을 질량-유발형 분취 HPLC를 사용하여 수집하고, 생성물 함유 분획물을 조합시켜 Genevac에서 농축하였다.

[1421]

표 10. 다음과 같은 화합물은 라이브러리 프로토콜 F에 따라 합성하였다.

[1422] [표 10]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
I-412	m/z:482.3 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.1608	2-(2-메톡시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-413	m/z:510.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3683	9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-프로폭시피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-414	m/z:522.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3817	2-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-415	m/z:540.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2709	2-(2-(2-에톡시에톡시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-416	m/z:510.2 [M+H] <sup>+</sup>	2-(2-이소프로폭시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-

[1423]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	Rt (min):1.3517	일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-417	m/z:524.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4762	2-(2-(SEC-부톡시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-418	m/z:564.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5559	9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)옥시)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-419	m/z:522.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.42	2-(2-사이클로부톡시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-420	m/z:508.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2334	2-(2-사이클로프로폭시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-421	m/z:496.3 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2469	2-(2-에톡시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-422	m/z:524.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4762	2-(2-이소부톡시피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-423	m/z:526.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.1929	2-(2-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-424	m/z:552.5 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2558	9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-((테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-425	m/z:552.5 [M+H] <sup>+</sup>	9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-

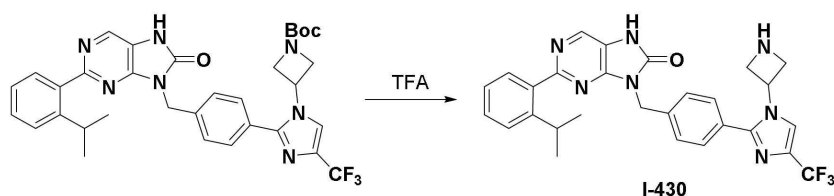
[1424]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
	Rt (min):1.2198	((테트라하이드로퓨란-3-일)메톡시)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-426	m/z:554.4605 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.2675	2-(2-(3-메톡시부톡시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-427	m/z:538.5 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5942	9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-(펜탄-3-일옥시)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-428	m/z:554.5 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.395	2-(2-((1-메톡시부탄-2-일)옥시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-429	m/z:539.4 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.7882	2-(2-(2-(디메틸아미노)에톡시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1425]

[1426]

실시예 36. 9-(4-(1-(아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-430)



[1427]

[1428]

tert-부틸 3-(2-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (실시예 35에 따라 중간체 B-36으로부터 제조됨) (100mg, 0.16mmol), DCM (10 mL) 및 TFA (3 mL)의 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 DCM (20 mL)에서 용해시키고, 포화된 수성 중탄산나트륨 용액 (10 mL) 으로 세정했다. 수성 층을 DCM (2×20 mL)로 추출하고, 조합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 9-(4-(1-(아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-430)(24.8mg, 29%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[1429]

표 11. 하기 화합물은 본원에 기술된 화합물로부터 순차적으로 실시예 35 및 36에 따라 합성하였다.

[1430] [표 11]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-430	m/z:534.44 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9333	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.53-7.31 (m, 7H), 7.27-7.18 (m, 1H), 5.12-4.98 (m, 3H), 3.75-3.63 (m, 4H), 3.45-3.35 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	9-(4-(1-(아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-431	m/z:494.3326 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.08	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.30 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 5H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.43 (br s, 2H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 3H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-432	m/z:495.2782 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.38 (s, 1H), 8.23 (d,	2-(2-이소프로필페닐)-9-

[1431]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	Rt (min):1.08	$J = 2.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 4H), 2.81-2.78 (m, 4H), 1.12-1.09 (m, 6H).	(4-(3-(피페라진-1-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-433	m/z:508.1736 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.18		2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-(4-(3-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-434	m/z:512.23 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.94	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.36-3.35 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 3H), 2.16-2.11 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 6H).	2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-435	m/z:495.21 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.54		2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(3-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-436	m/z:548.5	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD)	9-(4-(1-(아제티딘-

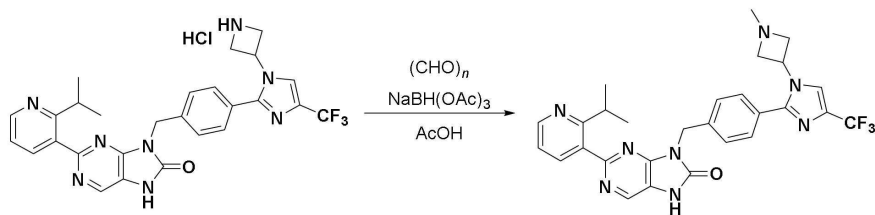
[1432]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9906	δ 8.46 (s, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.52-7.37 (m, 5H), 7.30-7.21 (m, 1H), 5.27-5.12 (m, 3H), 3.92-3.80 (m, 4H), 3.56-3.51 (m, 3H), 3.37-3.32 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.80$ Hz, 6H).	3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-437	m/z:411.11 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.76		9-(4-(1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1433]

[1434]

실시예 37. 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-438)



I-438

(순차적으로 실시예 35 및 36에 따라 중간체 **B-36**으로부터 조제된) 9-(4-(1-(아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 하이드로클로라이드 (100mg, 0.18mmol), MeOH(3 mL) 및 파라포름알데히드 (78mg, 0.87mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한 다음, 아세트산 (22mg, 0.37mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (118mg, 0.56mmol)를 첨가하고 수득한 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 염수(10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(3×10 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 14.2mg (15%)의 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-(1-메틸 아제티딘-3-일)-4-(1-트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-438**)을 백색 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.56-8.55 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.93-4.87 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).MS (ESI) *m/z* 549.2 [M+H]<sup>+</sup>.

표 12. 실시예 37에 따라 하기 화합물을 합성하였다.

[표 12]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-438	<i>m/z</i> :549.5 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.5367	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.56-8.55 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.93-4.87 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-439	<i>m/z</i> :508.2337 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.34 (s, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.62-7.52 (m,	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		5H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.51-2.30 (m, 5H), 2.12-2.00 (m, 4H), 1.25-1.17 (m, 6H).	
I-440	m/z:494.23 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.91		2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-441	m/z:526.22 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.95	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.97-1.74 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 6H).	2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(1-메틸피롤리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-442	m/z:509.25 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.54		2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(3-(1-메틸피롤리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-443	m/z:565.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz,	9-(4-(3-(1-메틸피롤리딘-4-

[1440]

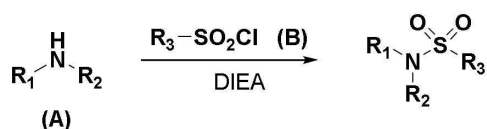
화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) $\delta$ ppm	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.83	CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.32-8.26 (m, 2H), 8.16-8.15 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.73-7.56 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.10-4.95 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.47-2.29 (m, 5H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 2H).	일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-444	m/z:508.24 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.92		2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-445	m/z:522.47 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.5975	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.29 (s, 1H), 7.57 (s, 4H), 7.55-7.34 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-446	m/z:522.47 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.5724	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.28 (s, 1H), 7.51 (s, 4H), 7.47-7.30 (m, 3H),	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-

[1441]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		7.24-7.18 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.22-1.97 (m, 4H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).	8H-퓨린-8-온
I-447	m/z:548.48 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.9467	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.62- 7.60 (m, 2H), 7.55- 7.39 (m, 5H), 7.30- 7.25 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.99-4.85 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.19 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4- (1-(1-메틸아제티딘-3-일)- 4-(트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-448	m/z:562.5 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.0041	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.53-7.36 (m, 5H), 7.30-7.21 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.93- 4.85 (m, 1H), 3.71- 3.66 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.44-3.32 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.18-1.12 (m, 6H).	2-(2-이소프로필페닐)-7- 메틸-9-(4-(1-(1- 메틸아제티딘-3-일)-4- (트리플루오로메틸)-1H- 이미다졸-2-일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1442]

[1443] 실시예 38: 설폰아미드의 일반적 조제



[1444]

[1445] 반응 바이알을 DCE, DIEA(10.48μl, 60.0μmol) 중 (실시예 30에 따라 조제된) 적정 수준의 아민(A) (150μl, 30 μmol)의 0.2 M 용액과 DCE 중 적정 수준의 이소시아네이트(180μl, 36.0μmol)의 0.2 M 용액으로 처리하였다. 혼합물을 50℃에서 72시간 동안 가열한 다음, 질소 스트림 하에서 농축시켰다. 잔류물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 와 EtOAc(600 μl) 사이에 분할하였다. 유기상을 분리하고 EtOAc(600 μl)의 제 2 추출물과 조합하였다. 조합된 추출 물을 질소 스트림 하에서 건조하고, 조물질을 질량-기반 분취 역상 HPLC로 정제하였다.

[1446] 표 13. 실시예 38에 따라 하기 화합물을 합성하였다.

[1447] [표 13]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-449	m/z:507.1297 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.46		2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9- ((1-(피리딘-3- 일설포닐)피페리딘-4-일)메틸)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-450	m/z:472.0951 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.55		2-(2-이소프로필페닐)-9-((1- (이소프로필설포닐)피페리딘-4- 일)메틸)-7-메틸-7,9-디하이드로- 8H-퓨린-8-온
I-451	m/z:510.1644 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.44		2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9- ((1-((1-메틸-1H-이미다졸-2- 일)설포닐)피페리딘-4-일)메틸)- 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-452	m/z:456.178 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ	2-(2-이소프로필페닐)-9-(2- (이소프로필설포닐)-2-

[1448]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	Rt (min):1.53	8.33 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 1H), 5.04- 5.00 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.84- 3.81 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.34- 2.15 (m, 3H), 1.24-1.16 (m, 12H).	아자스피로[3.3]헵탄-5-일)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-453	m/z:518.3786 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.43		N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7- 메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H- 퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸-1H- 피라졸-3-설포아미드
I-454	m/z:518.38 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3952		N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7- 메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H- 퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸-1H- 이미다졸-2-설포아미드
I-455	m/z:532.4203 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5706		N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7- 메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H- 퓨린-9-일)메틸)페닐)-1,2- 디메틸-1H-이미다졸-4-설포아미드
I-456	m/z:532.4215 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5706		N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7- 메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H- 퓨린-9-일)메틸)페닐)-N,1- 디메틸-1H-피라졸-3-설포아미드
I-457	m/z:532.42 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5571		N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7- 메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H- 퓨린-9-일)메틸)페닐)-N,1- 디메틸-1H-이미다졸-2-설포아미드
I-458	m/z:546.46		N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-

[1449]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4492		메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H- 퓨린-9-일)메틸)페닐)-N,1,2- 트리메틸-1H-이미다졸-4- 설폰아미드
I-459	m/z:466.3665 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5166		N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7- 메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H- 퓨린-9-일)메틸)페닐)-N- 메틸메탄설폰아미드
I-460	m/z:474.3634 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3867	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.33 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 17.0 Hz, 2H), 3.65 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.41 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.03 (br s, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.09 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 0.91 (br d, J = 5.9 Hz, 2H)	9-((1-(사이클로프로필설폰일)-4- 플루오로피페리딘-4-일)메틸)-2- (2-이소프로필페닐)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-461	m/z:456.4192 [M+H] <sup>+</sup>		9-((1- (사이클로프로필설폰일)피페리딘-

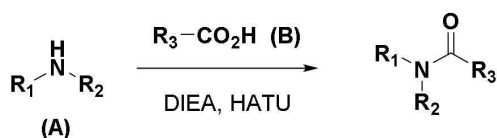
[1450]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	Rt (min):1.3733		4-일)메틸)-2-(2- 이소프로필페닐)-7,9-디하이드로- 8H-퓨린-8-온

[1451]

[1452]

### 실시예 39. 아미드의 일반적 조제



[1453]

[1454]

퓨린-아민(A)(디옥산 중 0.2M, 150 $\mu$ l, 0.030mmol), 카르복실산(B)(디옥산 중 0.2 M, 165 $\mu$ l, 0.033mmol), DIEA(15 $\mu$ l, 0.086mmol) 및 HATU(디옥산 중 0.2M, 165 $\mu$ l, 0.033mmol)를 함유한 반응 바이알을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 1 N NaOH (0.5 mL)와 EtOAc (0.5 mL) 사이에 분할시켰다. 유기층을 분리하고 수성 상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이것을 질량-유발된 분취 HPLC로 정제하였다. 생성물-함유 분획을 조합하고, Genevac에서 농축시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1455] 표 14. 실시예 39에 따라 하기 화합물을 합성하였다.

[1456] [표 14]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-462	m/z:436.1503 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.47		9-((1-이소부티릴피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1457]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-463	m/z:536.184 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.25 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 5H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.65-4.62 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.18-2.95 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.25-1.23 (m, 6H).	9-(4-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-464	m/z:554.2792 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.49	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 6H).	9-(4-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(3-플루오로-2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1458]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-465	m/z:537.2531 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.83		9-(4-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-466	m/z:593.2041 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.31		9-(4-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-467	m/z:522.241 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.35	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.24-7.23 (m, 1H), 6.43-6.40 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.71-3.53 (m, 4H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.48-2.08 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 3H), 1.14-1.12 (m, 6H).	9-(4-(3-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-468	m/z:536.2782 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.47	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.44-7.43 (m, 3H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.41-6.39 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.62-4.58 (m,	9-(4-(3-(1-아세틸피페리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1459]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		0.5H), 4.28-4.22 (m, 0.5H), 4.04-3.98 (m, 0.5H), 3.92-3.80 (m, 0.5H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 3.00-2.82 (m, 2H), 2.21-2.19 (m, 4H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.71-1.50 (m, 1H), 1.15-1.13 (m, 6H)	
I-469	m/z: 496.1985 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min): 1.5533		N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드
I-470	m/z: 496.2198 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min): 1.3633		N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-N,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드
I-471	m/z: 510.2578 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min): 1.4873		N-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-N,1,3-트리메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드
I-472	m/z: 550.52 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min): 0.8152	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 4H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.53	9-(4-(4-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1460]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) $\delta$ ppm	화학명
		(d, $J$ = 13.5 Hz, 1H), 3.94 (d, $J$ = 13.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.33-3.15 (m, 2H), 2.82-2.63 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.10 (d, $J$ = 6.9 Hz, 6H).	
I-473	m/z:550.49 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8152	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.28 (s, 1H), 7.51 (s, 4H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.53 (d, $J$ = 13.4 Hz, 1H), 3.94 (d, $J$ = 13.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.33-3.19 (m, 2H), 2.96-2.70 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.69-1.44 (m, 2H), 1.12 (d, $J$ = 6.9 Hz, 6H).	9-(4-(5-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-474	m/z:554.5907 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3933	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.24 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.41 (d, $J$ =	9-(4-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-플루오로-6-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1461]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
		2.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.40 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (t, <i>J</i> = 15.6 Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 1H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	
I-475	m/z:440.4162 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.345		9-((4-플루오로-1-이소부티릴피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-476	m/z:576.564 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.375	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 1H), 5.13-5.08 (m, 3H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.22-3.20 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	9-(4-(1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-477	m/z:577.5391 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.8067		9-(4-(1-(1-아세틸아제티딘-3-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-

[1462]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
			이소프로필피리딘-3-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1463]

[1464]

#### 실시예 40: 우레아의 일반적 조제

[1465]

[1466]

0.2 M 용액의 적정 수준의 푸린은 아민 (A) (150 $\mu$ l, 30 $\mu$ mol) (10% DIEA/DCE, DIEA (10.48 $\mu$ l, 60.0 $\mu$ mol) 중) 및 0.2 M 용액의 적정 수준의 이소시아네이트 (B) (180 $\mu$ l, 36.0 $\mu$ mol)를 함유하는 반응 바이알을 주위 온도에서 20시간 동안 교반하고, 이후 추가 DIEA (10.48 $\mu$ l, 60.0 $\mu$ mol) 및 0.2 M 용액의 적정 수준의 이소시아네이트 (180 $\mu$ l, 36.0 $\mu$ mol) (DCE 중)로 처리하였다. 혼합물을 50 $^{\circ}$ C에서 24시간 동안 가열하고, 이후 질소 스트림 하에서 농축시키고, 그리고 조물질을 질량-기반 분취 역상 HPLC로 정제하였다.

[1467]

표 15. 실시예 40에 따라 하기 화합물을 합성하였다.

[1468] [표 15]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-478	m/z:451.1649 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.38		N-이소프로필-4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)피페리딘-1-카르복사미드
I-479	m/z:449.15 [M+H] <sup>+</sup>		N-사이클로프로필-4-((2-(2-

[1469]

화합물 (Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	Rt (min):1.29		이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)피페리딘-1-카르복사미드
I-480	m/z:551.3 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.36	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56-7.40 (m, 5H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 6H).	4-(1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)-N-메틸피페리딘-1-카르복사미드
I-481	m/z:459.3812 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4897		1-이소프로필-3-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)우레아
I-482	m/z:475.4037 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.3534		1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-3-(2-메톡시에틸)우레아
I-483	m/z:457.3714 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.4059		1-사이클로프로필-3-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-

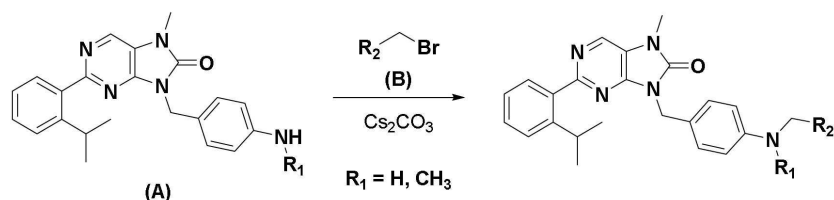
[1470]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
			9- 일)메틸)페닐)우레아
I-484	m/z: 473.4262 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min): 1.5436		3-이소프로필-1-(4- (2-(2- 이소프로필페닐)-7- 메틸-8-옥소-7,8- 디하이드로-9H-퓨린- 9-일)메틸)페닐)-1- 메틸우레아
I-485	m/z: 489.447 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min): 1.3942		1-(4-(2-(2- 이소프로필페닐)-7- 메틸-8-옥소-7,8- 디하이드로-9H-퓨린- 9-일)메틸)페닐)-3- (2-메톡시에틸)-1- 메틸우레아
I-486	m/z: 471.3727 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min): 1.445		3-사이클로프로필-1- (4-(2-(2- 이소프로필페닐)-7- 메틸-8-옥소-7,8- 디하이드로-9H-퓨린- 9-일)메틸)페닐)-1- 메틸우레아
I-487	m/z: 455.4436 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min): 1.2767		4-플루오로-N- 이소프로필-4-(2-(2- 이소프로필페닐)- 8-옥소-7,8- 디하이드로-9H-퓨린- 9-일)메틸)피페리딘- 1-카복사미드

[1471]

[1472]

#### 실시예 41: 아닐린의 알킬화를 위한 일반 프로토콜



[1473]

[1474]

아닐린(A)(중간체 B-104 또는 B-105) (DMF 중 0.2M, 150 $\mu$ l, 30  $\mu$ mol), 탄산세슘 (19.55mg, 60.0 $\mu$ mol) 및 알킬 할라이드(B)(0.2M DMF, 225 $\mu$ l, 45.0  $\mu$ mol)의 혼합물을 80 $^{\circ}$ C에서 20시간 (R<sub>1</sub>=H인 경우) 또는 110 $^{\circ}$ C (R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>인 경우)에서 가열하였다. 반응이 20시간 후에 완료되지 않은 경우, 추가 알킬 할라이드(B)(DMF 중 0.2M, 225  $\mu$ l, 45.0 $\mu$ mol)를 첨가하고, 반응을 적정 수준의 온도에서 추가로 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 포화된 중탄산나트륨(0.6 mL)과 EtOAc(0.6 mL) 사이에 분할시켰다. 유기 층을 분리하고 수성 상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 추출물을 농축시키고 질량-유발된 분취 역상 HPLC로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1475]

표 16. 실시예 41에 따라 하기 화합물을 합성하였다.

[1476] [표 16]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
I-488	m/z:428.37 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5976	9-(4-((사이클로프로필메틸)아미노)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-489	m/z:432.36 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5659	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-((2-메톡시에틸)아미노)벤질)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-490	m/z:442.37 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.57	9-(4-((사이클로프로필메틸)(메틸)아미노)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

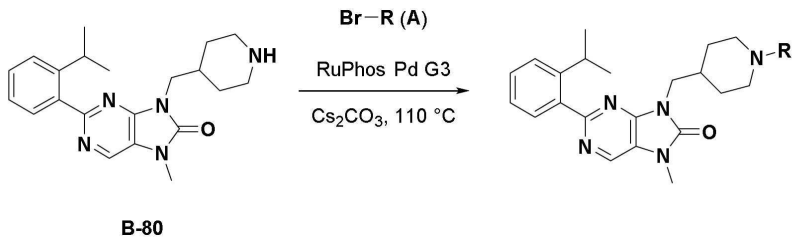
[1477]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
I-491	m/z:446.34 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.6785	2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)벤질)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1478]

[1479]

실시예 42: 아민 아릴화를 위한 일반 프로토콜



[1480]

[1481]

중간체 B-80 (0.2M (DMF 중), 150  $\mu$ l, 30 $\mu$ mol), 헤테로아릴 브로마이드 (A) (0.2M (DMF 중), 300 $\mu$ l, 60  $\mu$ mol), 세슘 카르보네이트 (48mg, 150  $\mu$ mol), 및 RuPhos Pd G3 (0.02M (DMF 중), 300 $\mu$ l, 6  $\mu$ mol)의 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 농축하고, 그리고 1N NaOH (0.5 mL) 및 EtOAc (0.5 mL) 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하고 수성 상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이것을 질량-유발된 분취 HPLC로 정제하였다. 생성물-함유 분획을 조합하고, Genevac에서 농축시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1482]

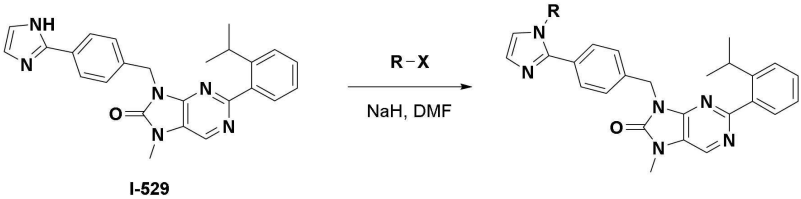
표 17. 실시예 42에 따라 하기 화합물을 합성하였다.

[1483] [표 17]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	화학명
I-492	m/z:450.103 (M+H) <sup>+</sup> Rt (min):1.34	9-((1-(1,3,4-티아디아졸-2-일)피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-493	m/z:444.12 (M+H) <sup>+</sup> Rt (min):1.58	2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-9-((1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-494	m/z:477.4 (M+H) <sup>+</sup> Rt (min):1.8135	9-((1-(2,5-디메틸티아졸-4-일)피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온
I-495	m/z:427.16 (M+H) <sup>+</sup> Rt (min):0.92	2-(2-이소프로필페닐)-9-(2-(피리딘-3-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-5-일)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1484]

[1485] 실시예 43: 이미다졸 알킬화를 위한 일반 프로토콜



[1486]

[1487] DMF (5 mL) 중 9-(4-(1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-529**) (80mg, 0.19mmol)의 혼합물을 0℃에서 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산물, 22mg, 0.57mmol)으로 처리하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 후, 적정 수준의 알킬 할라이드 (1.2 당량)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 물(20 mL)에 붓고, EtOAc (3×20 mL)으로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 염수 (20 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 진공 하에서 여과하고 농축했다. 생성물을 분취-HPLC로 정제하였다.

[1488] 표 18. 하기 화합물은 적정 수준의 알킬 할라이드를 이용하여 실시예 43에 따라 합성하였다. 주석: I-499에 Boc기를 제거하기 위한 추가 단계(실시예 36)를 실시하였다.

[1489] [표 18]

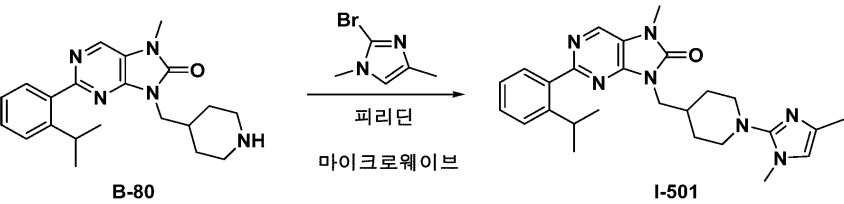
화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
I-496	m/z:453.16 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.89	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.58-7.31 (m, 7H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.01 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.35-3.26 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 6H).	9-(4-(1-에틸-1H- 이미다졸-2- 일)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7- 메틸-7,9- 디하이드로-8H-퓨린- 8-온
I-497	m/z:467.2 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.95	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.63-7.36 (m, 7H), 7.38-7.21 (m, 2H), 7.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.53-4.44 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.35- 3.30 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 6H).	9-(4-(1-이소프로필- 1H-이미다졸-2- 일)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7- 메틸-7,9- 디하이드로-8H-퓨린- 8-온
I-498	m/z:483.18 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.89		2-(2- 이소프로필페닐)-9- (4-(1-(2- 메톡시에틸)-1H- 이미다졸-2- 일)벤질)-7-메틸- 7,9-디하이드로-8H- 퓨린-8-온
I-499	m/z:508.27		2-(2-

[1490]

화합물(Cmpd) 번호	LCMS	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ppm	화학명
	[M+H] <sup>+</sup> Rt (min):0.56		이소프로필페닐)-7- 메틸-9-(4-(1- (피페리딘-4-일)-1H- 이미다졸-2- 일)벤질)-7,9- 디하이드로-8H-퓨린- 8-온
I-500	m/z:475.14 [M+H] <sup>+</sup> Rt (min):1.5	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.32 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.38-7.15 (m, 2H), 7.00 (t, J = 59.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.54-3.45 (m, 4H), 1.77-1.28 (m, 6H).	9-(4-(1- (디플루오로메틸)- 1H-이미다졸-2- 일)벤질)-2-(2- 이소프로필페닐)-7- 메틸-7,9- 디하이드로-8H-퓨린- 8-온

[1491]

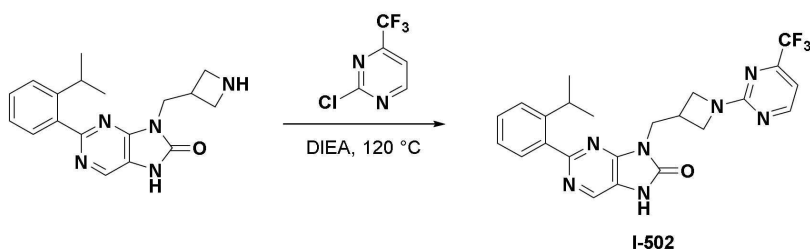
[1492] 9-((1-(1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-501)



[1493]

[1494] 중간체 **B-80** (피리딘 중 0.2M 용액, 150 $\mu$ l, 30  $\mu$ mol) 및 2-브로모-1,4-디메틸-1H-이미다졸 (피리딘 중 0.2M 용액, 300 $\mu$ l, 60  $\mu$ mol)의 혼합물을 Biotage 개시제 마이크로웨이브로 220 $^{\circ}$ C에서 30분 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 1 N NaOH(0.5 mL)로 처리하고, 혼합물을 EtOAc (2  $\times$  0.5 mL)로 추출하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 질량-유발된 분취 HPLC를 사용하여 정제하여 9-((1-(1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)메틸)-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-501**)을 수득하였다. LCMS Rt (min):0.9096,  $m/z$  460.48 [M+H]<sup>+</sup>.

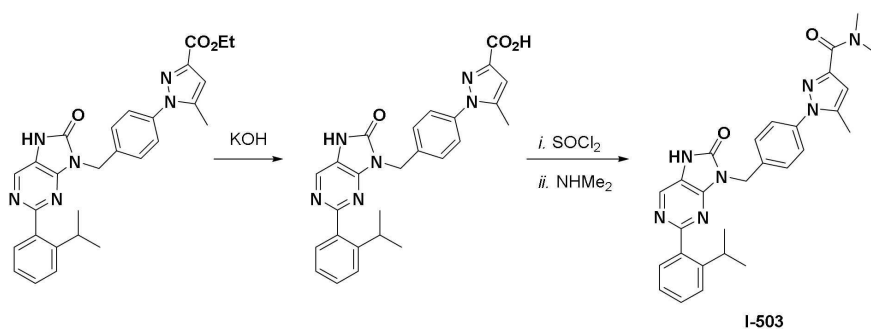
[1495] 2-(2-이소프로필페닐)-9-((1-(4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (**I-502**)



[1496]

[1497] (순차적으로 실시예 35 및 실시예 36에 따라 tert-부틸 3-(아미노메틸)아제티딘-1-카르복실레이트로부터 수득된) 9-(아제티딘-3-일메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (DMF 중 0.2M, 150  $\mu$ l, 30  $\mu$ mol), 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리미딘 (DMF 중 0.2 M, 300  $\mu$ l, 60 $\mu$ mol) 및 DIEA (17.4  $\mu$ l, 100 $\mu$ mol)을 Biotage 개시제 마이크로웨이브 반응기로 120 $^{\circ}$ C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고 1N NaOH(0.5 mL)와 EtOAc(0.5 mL) 사이에 분할시켰다. 유기 층을 분리하고 수성 상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이것을 질량-유발된 분취 HPLC로 정제하였다. 생성물-함유 분획을 조합하고 Genevac에서 농축시켜 2-(2-이소프로필페닐)-9-((1-(4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)메틸)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-502**)를 수득하였다. LCMS Rt (min):1.6367,  $m/z$  470.3975 [M+H]<sup>+</sup>.

[1498] 실시예 44. 1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-N,N,5-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 (**I-503**)



[1499]

[1500] 단계 1. 1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산

[1501] (실시예 35에 따라 중간체 **B-32**로부터 조제된) 에틸 1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (500mg, 1.01mmol), THF(15 mL), MeOH(15 mL), 물(15 mL) 및 수산화 칼륨 (170mg, 3.03mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고 물(50 mL)로 희석시켰다. 희석된 염산(1 N)으로 pH를 4에 맞추어 조정하고, 고형물을 여과하여 수집하고 진공 하에 건조시켜 420mg(89%)의 1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  469.2 [M+H]<sup>+</sup>.

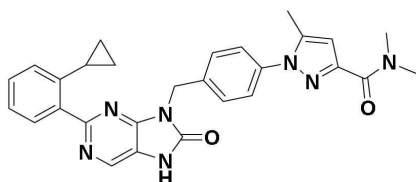
[1502] 단계 2. 1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-N,N,5-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 (**I-503**)

### 라졸-3-카르복스아미드

[1503] 1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (100mg, 0.21mmol) 및 티오닐 클로라이드(10mL)의 혼합물을 80℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 수득한 혼합물을 진공 하에 농축시키고 DCM(15 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (65mg, 0.64mmol)과 디메틸아민 하이드로클로라이드 (19mg, 0.23mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 수득한 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이후 진공 하에서 농축시켰다.

[1504] 잔류물을 분취-TLC(20/1 DCM/MeOH로 용리함)로 정제하고, 분취-HPLC로 추가 정제하여 15.6mg (15%)의 1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-N,N,5-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드(I-503)를 백색 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.80 Hz, 6H). LCMS Rt (min): 1.3817, m/z 496.5323 [M+H]<sup>+</sup>.

[1505] 1-(4-((2-(2-사이클로프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-N,N,5-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드 (I-504)

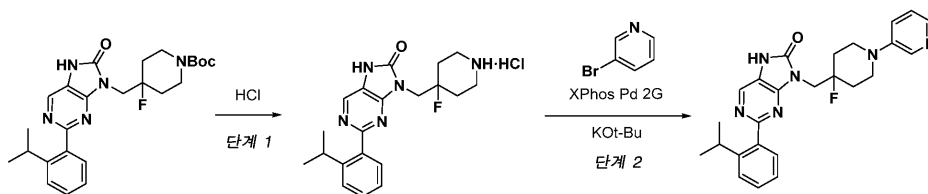


I-504

[1506]

[1507] (실시에 31에 따라 중간체 B-32 및 B-8로부터 조제된) 에틸 1-(4-((2-(2-사이클로프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 사용하여 1-(4-((2-(2-사이클로프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-N,N,5-트리메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드(I-504)를 제조하였다. LCMS Rt (min): 1.2917, m/z 494.5584 [M+H]<sup>+</sup>

[1508] 9-((4-플루오로-1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-505)



I-505

[1509]

[1510] 단계 1. 9-((4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 하이드로클로라이드

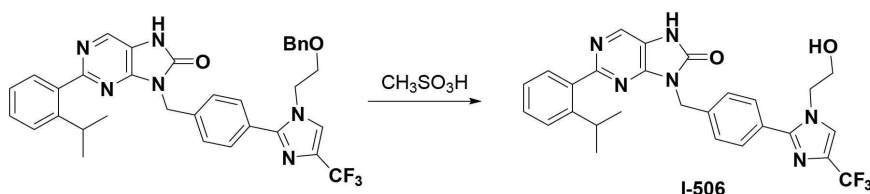
[1511] (실시에 35에 따라 tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트로부터 조제된) 1,4-디옥산 (2 mL) 중 tert-부틸 4-플루오로-4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.18g, 0.383mmol)의 용액에 HCl (1,4-디옥산 중 4M, 1.725 mL, 6.90mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 50℃로 1시간 동안 가열되고, 그 다음 주위 온도로 냉각되었다. 수득한 백색 고형물을 진공 여과하여 수집하고, 에테르로 세정하고 감압 하에 건조시켜 9-((4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 하이드로클로라이드(151mg, 97%)를 수득하였다. MS (ESI) m/z 370.12 [M+H]<sup>+</sup>.

[1512] 단계 2. 9-((4-플루오로-1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1513] 9-((4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7H-퓨린-8(9H)-온 (20mg, 0.054mmol), 3-브로모피리

딘(17mg, 0.11mmol), 나트륨 *tert*-부톡시드(16mg, 0.162mmol), 및 XPhos Pd G2(4.26mg, 5.41 $\mu$ mol)의 혼합물을 배기시키고 다시 채우기를 3번 한 후 4-디옥산(1.2 mL)을 첨가하고 수소를 반응 혼합물을 통해 버블링시켰다. 반응 바이알을 밀봉하고 48시간 동안 100℃까지 가열하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 순차적으로 세정하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 역상 HPLC로 정제하여 9-((4-플루오로-1-피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-505)(10.8mg, 45% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.51 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 5H), 7.12 (br s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.47 (m, 3H), 3.11-2.99 (m, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). LCMS Rt (min): 0.835, *m/z* 447.38 [M+H]<sup>+</sup>.

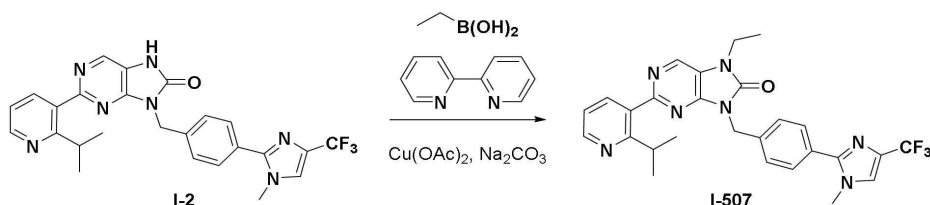
[1514] 9-(4-(1-(2-하이드록시에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-506)



[1515]

[1516] (실시예 35에 따라 중간체 B-34로부터 조제된) 9-(4-(1-(2-(벤질옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (100mg, 0.16mmol), DCM(5 mL) 및 메탄설폰산(1 mL)의 용액을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 9-(4-(1-(2-하이드록시에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-506) (22.0mg, 26%)을 백색 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.54-7.33 (m, 5H), 7.28-7.19 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.05 (br s, 1H), 4.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.47-3.45 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LCMS Rt (min): 1.405, *m/z* 523.41 [M+H]<sup>+</sup>.

[1517] 7-에틸-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-507)

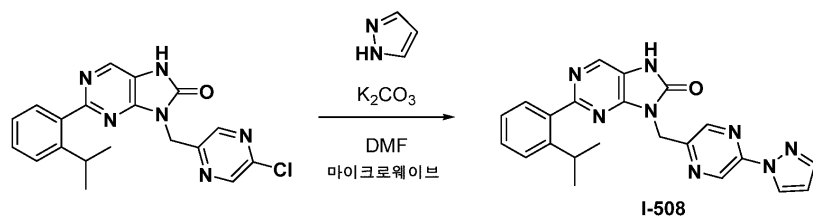


[1518]

[1519] DCE(1 mL) 및 DMF(0.3 mL) 중에서 에틸붕산(14.97mg, 0.203mmol), 2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-2) (50mg, 0.101mmol) 및 탄산나트륨 (21.48mg, 0.203mmol)의 혼합물을 고온의 DCE(0.5 mL) 중 구리(II) 아세테이트 (18.40mg, 0.101mmol) 및 2,2'-바이피리딘 (15.82mg, 0.101mmol)의 현탁액으로 처리하고, 그 혼합물을 70℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드 및 물로 연속적으로 세정하였다. 유기 수성 층을 분리하고 수성 층을 DCM (3x)으로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시키고, 분취-HPLC로 정제하여 7-에틸-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-507) (2.0mg, 4% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.59 (dd, *J* = 1.5, 4.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). LCMS Rt (min): 1.112, *m/z* 522.4744 [M+H]<sup>+</sup>.

[1520] 실시예 45. 9-((5-(1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-

508)



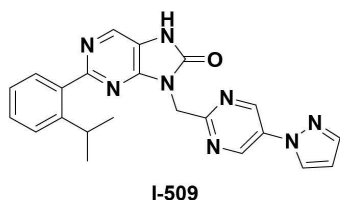
[1521]

[1522]

(실시예 35에 따라 (5-클로로피라진-2-일)메탄아민으로부터 조제된) 9-((5-클로로피라진-2-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7H-퓨린-8(9H)-온 (DMF 중 0.2M 용액 150 $\mu$ l, 30 $\mu$ mol), 탄산칼륨 (20mg, 145 $\mu$ mol) 및 1H-피라졸 (DMF 중 0.2M 용액 500 $\mu$ l, 100 $\mu$ mol)을 순차적으로 Biotage 마이크로웨이브로 150℃에서 10분 동안 그리고 160℃에서 30분 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 1N NaOH(0.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(2×0.5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 농축시키고 질량-유발된 분취 HPLC로 정제하여 9-((5-(1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-508**)을 수득하였다. LCMS Rt (min):1.425,  $m/z$  413.3142 [M+H]<sup>+</sup>.

[1523]

9-((5-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-2-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-509**)



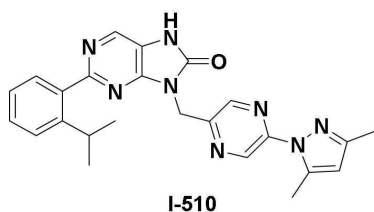
[1524]

[1525]

실시예 45에 따라 (실시예 35에 따라 (5-클로로 피리미딘-2-일)메탄아민으로부터 조제된)9-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 사용하여 9-((5-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-2-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-509**)을 제조하였다. LCMS Rt (min):1.2867,  $m/z$  413.3143 [M+H]<sup>+</sup>.

[1526]

9-((5-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-510**)



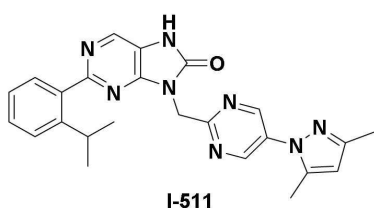
[1527]

[1528]

1H-피라졸을 3,5-디메틸-1H-피라졸로 치환하여, 실시예 45에 따라 9-((5-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-510**)을 제조하였다. LCMS Rt (min):1.595,  $m/z$  441.3356 [M+H]<sup>+</sup>.

[1529]

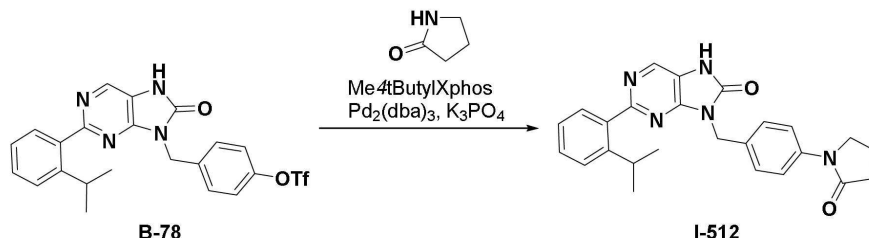
9-((5-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-2-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-511**)



[1530]

[1531] 1*H*-피라졸을 3,5-디메틸-1*H*-피라졸로 치환하여, 9-((5-(3,5-디메틸-1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-2-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온을 9-((5-(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-2-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온(I-511)과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS Rt (min):1.3917, *m/z* 441.3604 [M+H]<sup>+</sup>.

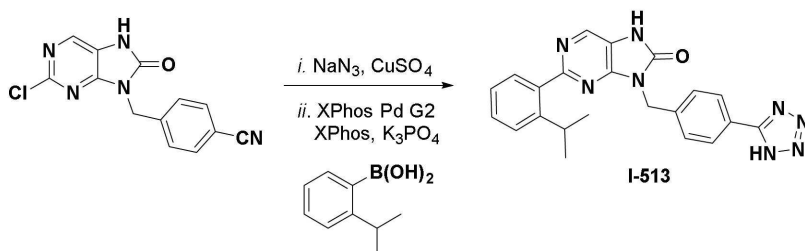
[1532] 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온 (I-512)



[1533]

[1534] 주석: 특정적으로 언급하지 않는 한 모든 용액은 *tert*-부탄올 상태이다. 질소 분위기하에, 0.2M 중간체 B-78 (150μl, 30μmol), 0.2M 피롤리딘-2-온 (225μl, 45.0μmol), 0.02M Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (37.5μl, 0.750μmol) 및 0.02M Me<sub>4</sub>tButylXPhos (75μl, 1.500μmol) 및 인산칼륨 (9.55mg, 45.0μmol)의 혼합물을 110℃까지 가열하였다. 2 시간 후, 피롤리딘-2-온 (225μl, 45.0μmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (37.5μl, 0.750μmol) 및 Me<sub>4</sub>tButylXPhos (75μl, 1.500μmol)의 추가 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 110℃에서 16시간 가열하였다. 주위 온도까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 포화 중탄산나트륨 (600μl)으로 처리하고 EtOAc (2×600 μl)로 추출하였다. 조합된 추출물을 SiliaMetS® 디메르캅토트리아진(DMT) 수지에 바르고 10% MeOH/EtOAc(3 mL)로 용리시켰다. 용리액을 질소 스트림 하에서 건조시키고, 잔류물을 질량-기반 분취 역상 HPLC로 정제하여 0.8mg (6% 수율)의 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온(I-512)을 수득하였다. LCMS Rt (min): 1.3542, *m/z* 428.3326 [M+H]<sup>+</sup>.

[1535] 9-(4-(1*H*-테트라졸-5-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온 (I-513)

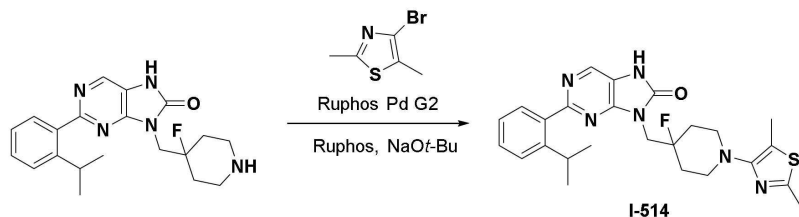


[1536]

[1537] (실시예 18에 따라 4-(아미노메틸)벤조니트릴로부터 조제된) 4-((2-클로로-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-퓨린-9-일)메틸)벤조니트릴 (DMSO 중 0.2M, 150μmol, 30μmol), 아지드 화나트륨 (1.950mg, 30.0μmol) 및 구리(II) 설페이트 5수화물(DMSO 중 0.02M, 30.0μl, 0.600 μmol)의 혼합물을 110℃에서 2.5시간 동안 가열한 다음 140℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응을 냉각시키고 1N HCl(600μl)로 처리하고 혼합물을 EtOAc(2×600μl)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 농축하고, 디옥산(150 μl)에 용해시키고 (2-이소프로필페닐)붕산(디옥산 중 0.2 M, 225μl, 45.0μmol), 1M 인산칼륨, XPhos Pd G2 (디옥산 중 0.02 M, 30.0μl, 0.600μmol) 및 XPhos(디옥산 중 0.02 M, 45.0μl, 0.900 μmol)로 순차적으로 처리하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 둔 다음, 16시간 동안 80℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을(2-이소프로필페닐)붕산(디옥산 중 0.2M, 225 μl, 45.0 μmol), 1M 인산칼륨, XPhos Pd G2 (디옥산 중 0.02 M, 30.0μl, 0.600 μmol) 및 XPhos(0.02 M 디옥산 중, 45.0μl, 0.900 μmol)으로 재충전하고, 110℃에서 시작하여 추가로 7.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 1N HCl(600 μl)로 처리하고 EtOAc (2×600μl)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 SiliaMetS® 디메르캅토트리아진(DMT) 수지에 바르고 10% MeOH/EtOAc (3 mL)로 용리시켰다. 용리액을 농축시키고 질량-기반 분취 역상 HPLC로 정제하여 0.5mg(4%)의 9-(4-(1*H*-테트라졸-5-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온(I-513)을 수득하였다. LCMS Rt (min):1.2317, *m/z* 413.3142 [M+H]<sup>+</sup>.

[1538] 9-((1-(2,5-디메틸티아졸-4-일)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-

8-온 (I-514)



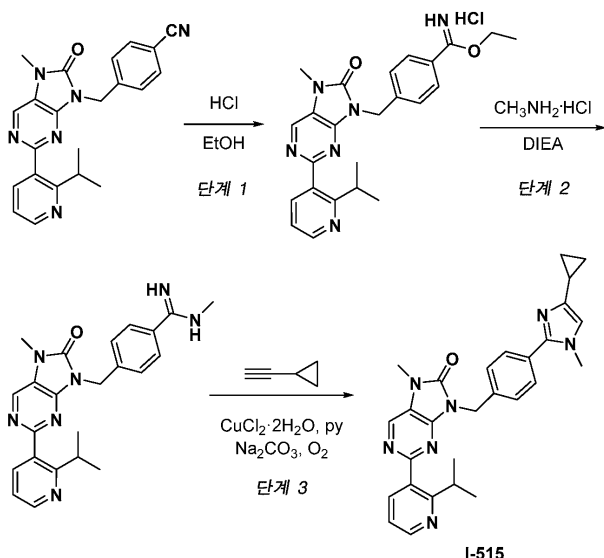
[1539]

[1540]

주석:특정적으로 언급하지 않는 한 모든 시약은 THF 용액이다. 질소 분위기 하에, 9-((4-플루오로페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (11.08mg, 30 $\mu$ mol), 나트륨 *tert*-부톡사이드 (5.77mg, 60.0 $\mu$ mol), THF(250 $\mu$ l), 4-브로모-2,5-디메틸티아졸 (0.2M, 165 $\mu$ l, 33.0  $\mu$ mol), RuPhos 전촉매 (0.02M, 75 $\mu$ l, 1.500  $\mu$ mol) 및 RuPhos (0.02M, 75 $\mu$ l, 1.500  $\mu$ mol)의 혼합물을 20시간 동안 100℃까지 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 포화된 중탄산나트륨(600  $\mu$ l)으로 처리하고 EtOAc (2 $\times$ 600 $\mu$ l)로 추출하였다. 조합된 추출물을 농축시키고 질량-기반 분취 역상 HPLC로 정제하여 1.0mg (7% 수율)의 9-((1-(2,5-디메틸티아졸-4-일)-4-플루오로페리딘-4-일)메틸)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-514)을 수득하였다. LCMS Rt (min):1.6817, *m/z* 481.44 [M+H]<sup>+</sup>.

[1541]

9-(4-(4-사이클로프로필-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-515)



[1542]

[1543]

단계 1. 에틸 4-((2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-퓨린-9-일)메틸)벤즈이미데이트 하이드로클로라이드

[1544]

(실시예 31 및 33에 따라 4-(아미노메틸)벤조니트릴로부터 순차적으로 조제된) 4-((2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-퓨린-9-일)메틸)벤조니트릴 (400mg, 1.04mmol) 및 (4-EtOH(33% wt/v, 2 mL) 중의 HCl의 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 에틸 4-((2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-퓨린-9-일)메틸)벤즈이미데이트 하이드로클로라이드를 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*:431.4 [M+H-HCl]<sup>+</sup>.

[1545]

단계 2. 4-((2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-퓨린-9-일)메틸)-*N*-메틸벤즈이미드 아미드

[1546]

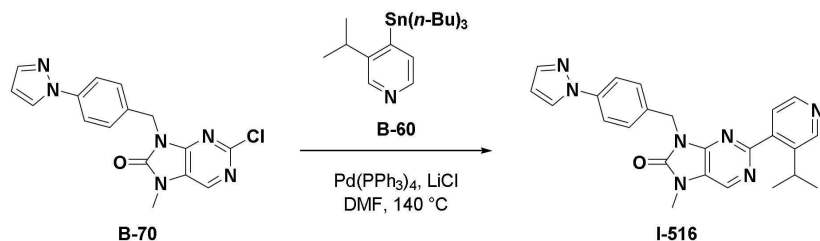
메탄아민 하이드로클로라이드(349mg, 5.17mmol), MeOH (10 mL), DIEA(1.34g, 10.37mmol) 및 에틸 4-((2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-퓨린-9-일)메틸)벤즈이미데이트 하이드로클로라이드 (540mg, 1.15mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 분취-TLC(1/5 MeOH/DCM로 용리함)로 정제하여 200mg(38%)의 4-((2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-퓨린-9-일)메틸)-*N*-메틸벤즈이미드아미드를 백색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)

$m/z$ :416.4  $[M+H]^+$ .

[1547] 단계 3. 9-(4-(4-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1548] 밀봉된 관에 4-((2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)-N-메틸벤즈이미드아미드 (100mg, 0.24mmol), 구리(II) 염화물 2수화물 (8mg, 0.05mmol), 탄산나트륨 (51mg, 0.48mmol), DCE(0.5 mL) 및 피리딘(38mg, 0.48mmol)을 충전하였다. 이러한 혼합물에 산소를 유입시킨 다음, 70℃에서 시린지 펌프(0.2 mL/h)를 사용하여 DCE(2 mL) 중에 에틸닐사이클로프로판(32mg, 0.48mmol) 용액을 10시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 수득된 용액을 70℃에서 24시간 동안 교반하였고, 이후 실온까지 냉각시키고, 그리고 반응 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(1/5 MeOH/DCM로 용리함)로 정제하고, 생성물을 분취-HPLC로 추가로 정제하여 3.6mg(9%)의 9-(4-(4-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필피리딘-3-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-515)을 백색 고형물로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.71 (br s, 1H), 8.59-8.51 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 5H), 7.34 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 6H), 1.09-1.08 (m, 2H), 0.84-0.83 (m, 2H).LCMS Rt (min):0.5475,  $m/z$  480.4  $[M+H]^+$ .

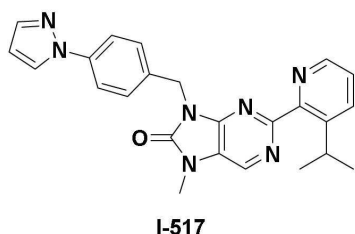
[1549] 실시예 46. 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(3-이소프로필피리딘-4-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-516)



[1550]

[1551] 질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 8 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 중간체 B-60 (80mg, 0.20mmol), DMF (2 mL), 중간체 B-70 (66mg, 0.19mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (23mg, 0.02mmol) 및 리튬 클로라이드 (25mg, 0.60mmol)의 혼합물을 140℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, prep-TLC (1:1 EtOAc/PE로 용리됨)로, 이후 prep-HPLC로 정제하여, 1.6mg (2%)의 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(3-이소프로필피리딘-4-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-516)을 백색 고형물로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.52-8.46 (m, 2H), 8.20 (d,  $J$  = 2.40 Hz, 1H), 7.74-7.09 (m, 3H), 7.63-7.54 (m, 3H), 6.52-6.51 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.62-3.53 (m, 4H), 1.22 (d,  $J$  = 6.90 Hz, 6H).LCMS Rt (min):1.08,  $m/z$  426.19  $[M+H]^+$ .

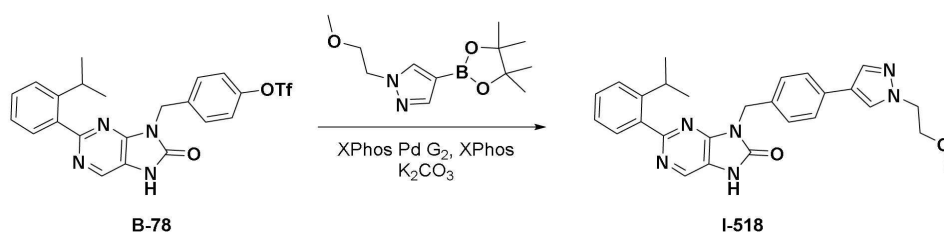
[1552] 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(3-이소프로필피리딘-2-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-517)



[1553]

[1554] 실시예 46에 따라 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(3-이소프로필피리딘-2-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-517)을 백색 고형물로서 제조하였다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.52-8.46 (m, 2H), 8.20-8.19 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 3H), 7.57-7.50 (m, 3H), 6.52-6.50 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.17-3.08 (m, 1H), 1.16 (d,  $J$  = 6.90 Hz, 6H).LCMS Rt (min):1.17,  $m/z$  426.255  $[M+H]^+$ .

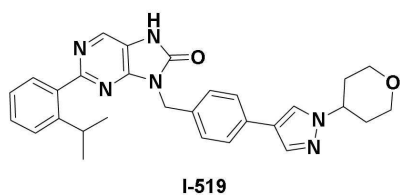
- [1555] 실시예 47. 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-518)



[1556]

- [1557] 마이크로웨이브 반응 바이알에서 중간체 **B-78** (14.77mg, 30 $\mu$ mol), 1-(2-메톡시 에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (11.35mg, 45.0  $\mu$ mol), THF(1.5 ml), 1M 탄산칼륨 (150 $\mu$ l, 150  $\mu$ mol), THF 중의 XPhos Pd G2의 0.02M 용액 (30.0 $\mu$ l, 0.600  $\mu$ mol), 및 THF 중 XPhos 0.02M 용액 (45.0 $\mu$ l, 0.900 $\mu$ mol) 이 조합되었다. 바이알을 밀봉하고 반복적으로 배기시키고 질소로 다시 채운 다음, 마이크로웨이브 반응기로 160 $^{\circ}$ C에서 20분 동안 가열하였다. 반응물을 질소 하에서 건조시키고, 그리고 잔류물을 포화 중탄산나트륨 (600  $\mu$ l) 및 EtOAc (600  $\mu$ l) 사이에서 분할하였다. 유기층을 분리하고 두 번째 EtOAc 추출물과 조합시키고 조합된 추출물을 Silicycle SilicaMetSDMT 수지에 바르고 10% MeOH/EtOAc(3 mL)로 용리시켰다. 용리액을 질소 하에 건조시키고, 잔류물을 질량-기반 분취 역상 HPLC로 정제하여 6.7mg (47% 수율)의 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-(2-메톡시 에틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-518**)을 수득하였다. LCMS Rt (min):1.43,  $m/z$  469.21 [M+H]<sup>+</sup>.

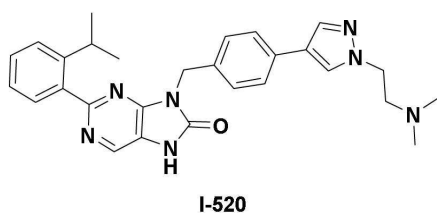
- [1558] 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-519**)



[1559]

- [1560] 실시예 47에 따라 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-519**)을 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로부터 합성하였다. LCMS Rt (min):1.4575,  $m/z$  495.4285 [M+H]<sup>+</sup>.

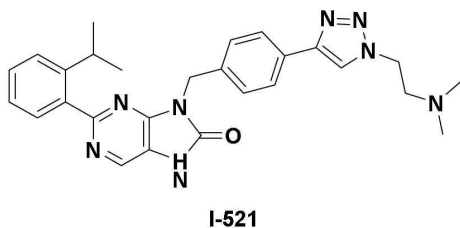
- [1561] 9-(4-(1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (**I-520**)



[1562]

- [1563] 9-(4-(1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (**I-520**)을 실시예 47에 따라 수득하였다. LCMS Rt (min):0.87,  $m/z$  482.27 [M+H]<sup>+</sup>.

- [1564] 9-(4-(1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (**I-521**)



I-521

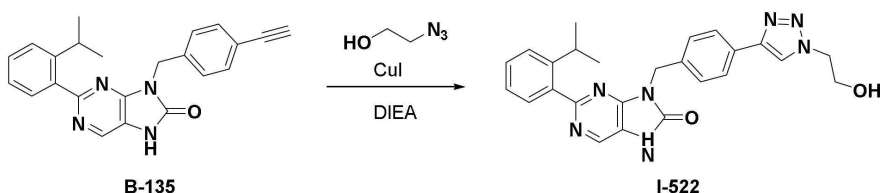
[1565]

[1566]

아세톤(12mL) 중 (2-브로모에틸)디메틸아민 하이드로브로마이드 (2g, 8.59mmol), 물 (4mL), 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (2.6g, 17.08mmol) 및 아지드화나트륨 (1.12g, 17.23mmol)의 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하여, 실온까지 냉각시킨 후, 아세톤 및 물 중의 2-아지도-N,N-다이메틸에탄아민의 용액(0.53 M, 16 mL)을 수득하였고 이 용액은 실시예 48에 따라 9-(4-(1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-521)을 조제하는 데 사용되었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.33 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.23-7.20 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.57 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.26-3.25 (m, 1H), 2.88 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.11 (d, J = 6.80 Hz, 6H).LCMS Rt (min):0.82, m/z 483.19 [M+H]<sup>+</sup>.

[1567]

실시예 48. 9-(4-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-522)



B-135

I-522

[1568]

[1569]

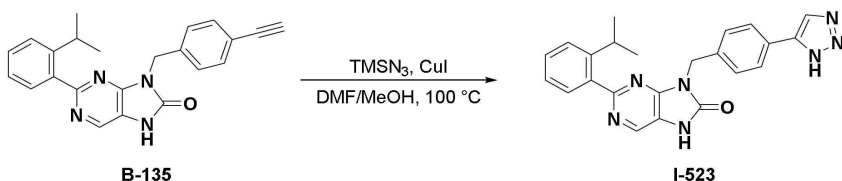
2-아이오도에탄-1-올 (500mg, 2.91mmol), 아세톤(6 mL), 물(2 mL) 및 아지드화나트륨 (378mg, 5.81mmol)의 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온까지 냉각시킨 후, 아세톤 및 물 중의 2-아지도 에탄-1-올 용액 (0.36 M, 8 mL)을 수득하고, 이 용액을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1570]

질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 바이알에서, 아세톤 및 물 중의 2-아지도에탄-1-올 용액 (0.36M, 2 mL, 0.73mmol), 중간체 B-135 (15mg, 0.04mmol), 구리(I) 아이오다이드 (0.77mg, 0.004mmol) 및 DIEA (10.6mg, 0.08mmol)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 8mg (42%)의 9-(4-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-522)을 백색 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.32 (s, 2H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.27-7.23 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.52 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 3.27-3.25 (m, 1H), 1.13 (d, J = 7.20 Hz, 6H).LCMS Rt (min):1.16, m/z 456.147 [M+H]<sup>+</sup>.

[1571]

9-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-523)



B-135

I-523

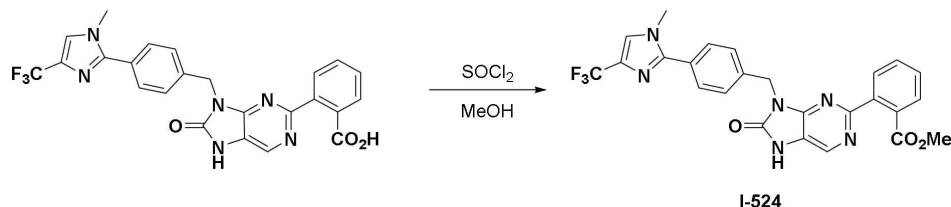
[1572]

[1573]

질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 플라스크에서, 중간체 B-135 (30mg, 0.08mmol), 아지도트리메틸실란 (88mg, 0.76mmol), 구리(I) 아이오다이드 (1.45mg, 0.01mmol), DMF(2.8 mL) 및 MeOH (0.4 mL)의 혼합물을 100 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 25mg(74%)의 9-(4-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-

523)을 백색 고형물로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 8.40 Hz, 2H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.27-7.23 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 1.11 (d,  $J$  = 6.80 Hz, 6H). LCMS Rt (min):1.24,  $m/z$  412.1518  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

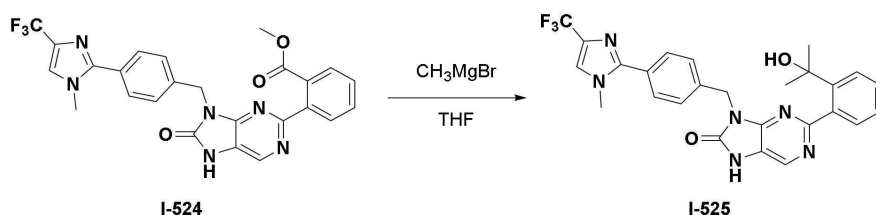
[1574] 메틸 2-(9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-8-옥소-8,9-디하이드로-7H-퓨린-2-일)벤조에이트 (I-524)



[1575]

[1576] (실시예 32의 조건에 따라 중간체 B-49 및 (2-(메톡시카르보닐)페닐)붕산으로부터 조제된) 2-(9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-8-옥소-8,9-디하이드로-7H-퓨린-2-일)벤조산 (64mg, 0.13mmol), 티오닐 클로라이드 (20mg, 0.15mmol) 및 MeOH (1 mL)의 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한 다음 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 60mg(91%)의 메틸 2-(9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-8-옥소-8,9-디하이드로-7H-퓨린-2-일)벤조에이트(I-524)를 백색 고형물로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.32 (s, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 7.60 Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 7H), 7.55-7.52 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (s, 3H). LCMS Rt (min):1.3548,  $m/z$  509.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

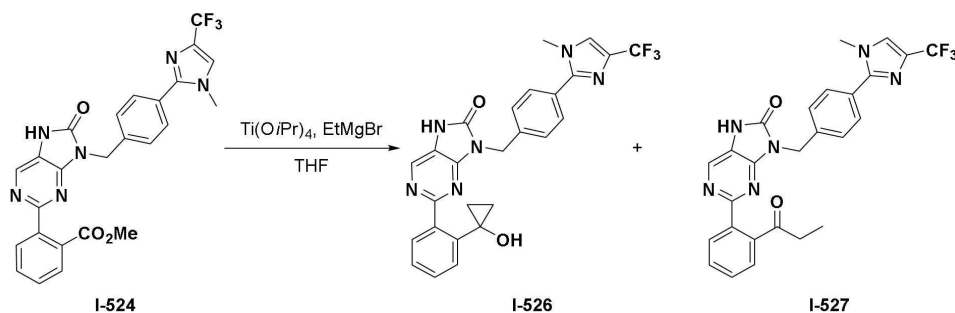
[1577] 2-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-525)



[1578]

[1579] 0°C에서 질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 25 mL 둥근 바닥 플라스크에서, I-524 (100mg, 0.20mmol) 및 THF (3 mL)의 혼합물을 THF 중 메틸 마그네슘 브로마이드의 1M 용액 (1.96 mL, 1.96mmol)으로 적가하여 처리하였다. 수득한 용액을 주위 온도까지 가온하면서 5 시간 동안 교반한 다음, 물(5 mL)을 첨가하여 쉼팅시켰다. 혼합물을 EtOAc(3×5 mL)로 추출하고, 유기층을 조합하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/PE로 용리함)로 정제하고 분취-HPLC로 추가 정제하여 17.3mg(17%)의 2-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-525)을 고형물로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 6H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.43 (s, 6H). LCMS Rt (min):1.2983,  $m/z$  509.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1580] 2-(2-(1-하이드록시사이클로프로필)페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-526) 및 9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-프로피오닐페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-527)

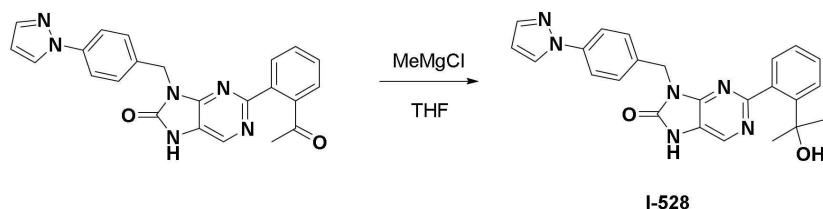


**I-524** (40mg, 0.08mmol), THF(1 mL) 및 티타늄 이소프로폭사이드 (22mg, 0.08mmol)의 혼합물을 디에틸 에테르 중 에틸 마그네슘 브로마이드의 용액 (3 M, 0.13 mL 0.39 mLmmol)을 적가하여 처리하고, 수득한 용액을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 물(2 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭시키고, 혼합물을 EtOAc(3×2 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 1.4mg(4%)의 2-(2-(1-하이드록시사이클로프로필)페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-526**)을 회백색 고형물로서 수득하였고, 1.3mg (3%)의 9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-프로피오닐페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-527**)을 회백색 고형물로서 수득하였다.

**I-526**:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.43 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 6H), 7.46-7.41 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 0.88-0.84 (m, 2H), 0.67-0.63 (m, 2H). LCMS Rt (min):1.3952,  $m/z$  507.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

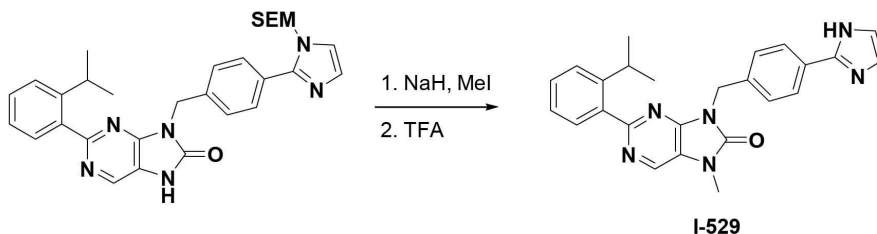
**I-527**:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.29 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 7.67-7.52 (m, 7H), 7.41-7.38 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.64 (q,  $J = 9.00$  Hz, 2H), 1.05 (t,  $J = 9.00$  Hz, 3H). LCMS Rt (min):1.031,  $m/z$  507.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (**I-528**)



질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 8 mL 바이알에, THF 중 (실시예 31에 따라 조제된) 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-아세틸페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (50mg, 0.12mmol)의 용액(2 mL)을 THF 중 메틸 마그네슘 클로라이드의 용액 (3M, 0.4 mL, 1.20mmol)을  $-30^\circ\text{C}$ 에서 적가하여 처리하였다. 수득된 용액을  $0^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 동안 교반하고, 이후 포화 염화암모늄 용액 (5 mL)의 첨가에 의하여 켄칭하고, 그리고 EtOAc (2×5 mL)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 분취-TLC(1/1 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하고, 분취-HPLC로 추가로 정제하여 5.6mg(11%)의 9-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-528**)을 백색 고형물로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.31 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 2.70$  Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 3H), 7.70-7.53 (m, 4H), 7.48-7.35 (m, 2H), 6.52-6.51 (m, 1H) 5.19 (s, 2H), 1.44 (s, 6H).LCMS Rt (min):1.2,  $m/z$  427.1617  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

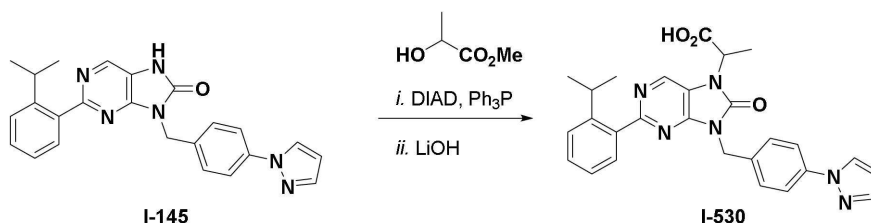
[1588] 9-(4-(1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온 (I-529)



[1589]

[1590] (실시예 31에 따라 중간체 **B-31**로부터 조제된) 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온을 실시예 33(단계 1) 및 실시예 36(단계 2)에 순차적으로 따라 9-(4-(1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온(**I-529**)으로 전환하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.14-7.07 (m 1H), 6.35 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.32-3.12 (m, 1H), 1.13-1.10 (m, 6H). LCMS Rt (min):0.82, *m/z* 425.11 [M+H]<sup>+</sup>.

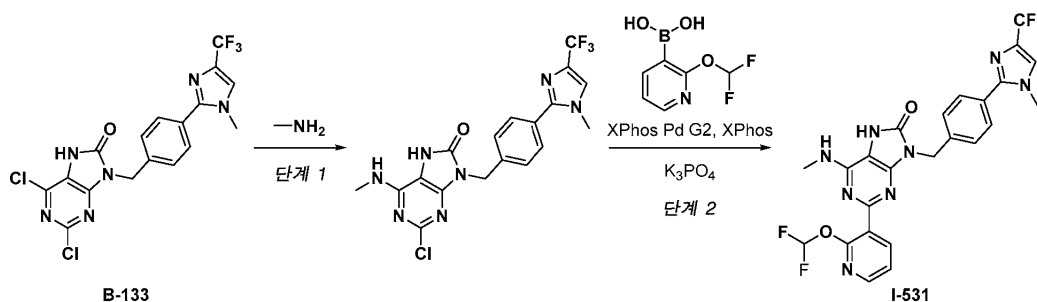
[1591] 2-(9-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-디하이드로-7*H*-퓨린-7-일)프로판산 (I-530)



[1592]

[1593] 주석: 모든 시약은 무수 THF에서 0.2M이다. 질소 하에, **I-145**(150μl, 0.030mmol), 메틸 2-하이드록시프로파노에이트 (165μl, 0.033mmol) 및 트리페닐포스핀(180μl, 0.036mmol)의 용액을 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (180μl, 0.036mmol)로 처리하고 50℃까지 가열하였다. 2시간 후, 추가의 트리페닐포스핀 (180μl, 0.036mmol) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (180μl, 0.036mmol)를 첨가하고, 50℃에서의 가열을 2시간 동안 계속하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 1N NaOH (0.5 mL)으로 처리하고, 그리고 혼합물을 EtOAc (2×0.5 mL)로 추출하였다. 조합된 추출물을 농축시키고, 잔류물을 EtOH(300μl) 및 10M 수성 수산화 리튬(30μl, 300 μmol)에 용해시키고, 50℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물(200μl)로 희석시키고, 1N HCl로 pH 6에 맞추어 적정하였다. 혼합물을 EtOAc(2×0.5 mL)로 추출하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 질량-유발된 분취 HPLC로 정제하여 2-(9-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-8,9-디하이드로-7*H*-퓨린-7-일)프로판 산(**I-530**)을 수득하였다. LCMS Rt (min):1.62, *m/z* 483.1173 [M+H]<sup>+</sup>.

[1594] 실시예 49. 2-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-6-(메틸아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온 (I-531)



[1595]

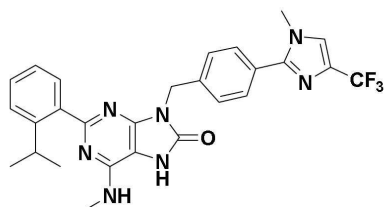
[1596] 단계 1. 2-클로로-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-6-(메틸아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온

[1597] EtOH(200 $\mu$ l) 중의 중간체 **B-133** (13.30mg, 0.030mmol)의 현탁액을 메틸아민 용액 (EtOH 중 33 중량%, 1.0 mL, 8.0mmol)으로 처리하고, 그 반응물을 50℃에서 96시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발성 물질을 질소 스트림 하에 제거하고, 잔류물을 포화된 중탄산나트륨 (600 $\mu$ l)과 EtOAc (600 $\mu$ l) 사이에 분할하였다. 유기층을 분리하고 EtOAc (600 $\mu$ l)의 제 2 추출물과 조합하였다. 조합된 추출물을 질소 스트림 하에 농축시켜 미정제 2-클로로-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-6-(메틸아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온을 수득하였다.

[1598] 단계 2. 2-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-6-(메틸아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온

[1599] 실시예 27에 따라 2-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-6-(메틸아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온(**I-531**)을 2-클로로-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-6-(메틸아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온으로부터 수득하였다. LCMS Rt (min):1.4897,  $m/z$  547.4393 [M+H]<sup>+</sup>.

[1600] 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-6-(메틸아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온 (**I-532**)

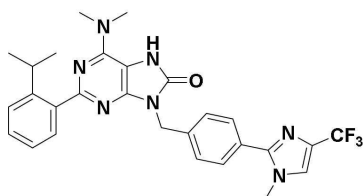


**I-532**

[1601]

[1602] 실시예 49에 따라 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-6-(메틸아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온(**I-532**)을 제조하였다. LCMS Rt (min):1.719,  $m/z$  522.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[1603] 6-(디메틸아미노)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온 (**I-533**)

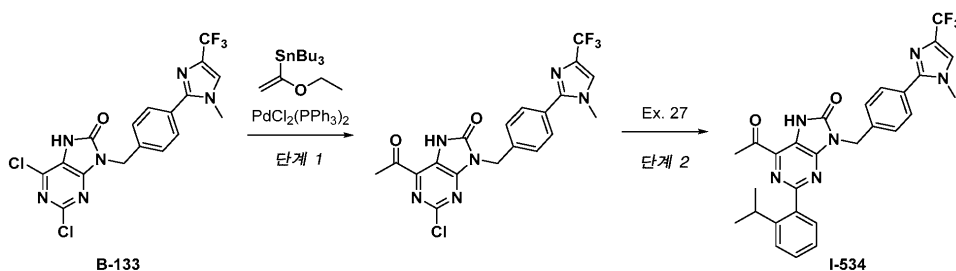


**I-533**

[1604]

[1605] 실시예 49에 따라 6-(디메틸아미노)-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온(**I-533**)을 제조하였다. LCMS Rt (min):1.8268,  $m/z$  536.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[1606] 6-아세틸-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온 (**I-534**)



[1607]

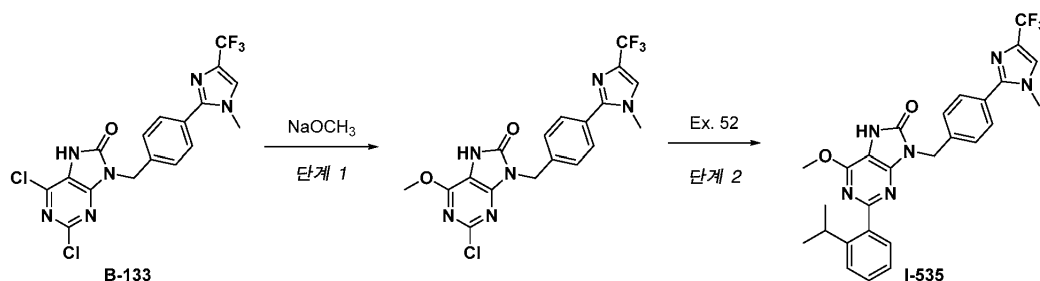
[1608] 단계 1. 6-아세틸-2-클로로-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온

[1609] 반응 바이알에 중간체 **B-133** (13.30mg, 30  $\mu$ mol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (4.21mg, 6.00 $\mu$ mol), 디옥산(200 $\mu$ l) 및 트리부틸(1-에톡시 비닐)스탄난 (10.97 $\mu$ l, 31.5 $\mu$ mol)을 질소 분위기하에 두고 100℃에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 EtOAc(600 $\mu$ l), 물(600 $\mu$ l) 및 칼륨 플루오라이드 (80 $\mu$ l, 39.9  $\mu$ mol)로 처리하였다. 반응물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc로 세정하였다. 유기층을 여액으로부터 분리하고, EtOAc의 두 번째 추출물과 조합된다. 조합된 유기물을 질소 스트림 하에 농축시키고, 잔류물을 아세톤(150 $\mu$ l)에 용해시키고, p-톨루엔술폰산 일수화물 (30.0  $\mu$ mol)로 처리하였다. 반응물을 80℃에서 2.5시간 동안 가열한 다음, 농축시켜 미정제 6-아세틸-2-클로로-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 수득하였다.

[1610] 단계 2. 6-아세틸-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1611] 실시예 27에 따라 6-아세틸-2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-534**)을 6-아세틸-2-클로로-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온으로부터 수득하였다. LCMS Rt (min):1.8742,  $m/z$  535.449  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1612] 2-(2-이소프로필페닐)-6-메톡시-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (**I-535**)



[1613]

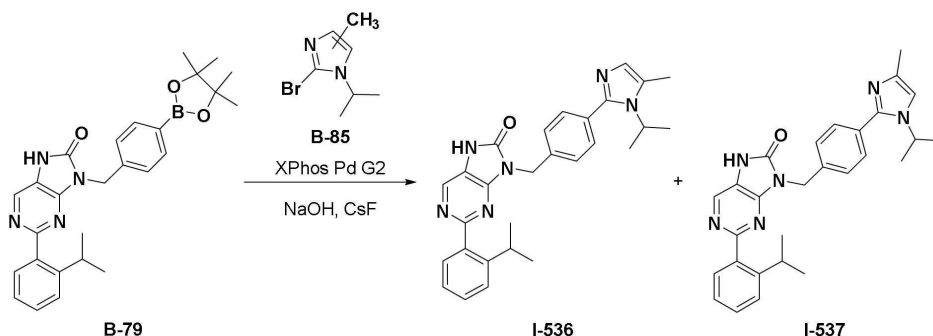
[1614] 단계 1. 2-클로로-6-메톡시-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1615] 반응 바이알에서 중간체 **B-133** (12.2mg, 0.028mmol), MeOH(200  $\mu$ l) 및 나트륨 메톡사이드 (62.9 $\mu$ l, 0.275mmol)의 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 휘발성 물질을 질소 스트림 하에서 제거하고, 잔류물을 포화된 중탄산나트륨(600  $\mu$ l)과 EtOAc (600 $\mu$ l) 사이에 분할하였다. 유기 층을 분리하고 EtOAc (600 $\mu$ l)의 제 2 추출물과 조합하였다. 조합한 추출물을 질소 스트림 하에 농축시켜 미정제 2-클로로-6-메톡시-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 수득하였다.

[1616] 단계 2. 2-(2-이소프로필페닐)-6-메톡시-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1617] 실시예 26에 따라 2-(2-이소프로필페닐)-6-메톡시-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-535**)을 2-클로로-6-메톡시-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온으로부터 합성하였다. LCMS Rt (min):1.8267,  $m/z$  523.4315  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1618] 실시예 50. 9-(4-(1-이소프로필-5-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-536**) 및 9-(4-(1-이소프로필-4-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (**I-537**)



[1619]

[1620]

질소의 불활성 분위기에서 탈기되고 유지된 20 mL 밀봉된 튜브에서, 중간체 **B-85** (200mg, 0.99mmol), 중간체 **B-79** (50% 순도, 931mg, 1.98mmol), XPhos Pd G2 NaOH(120mg, 3.00mmol), 세슘 플루오라이드(300mg, 1.98mmol), 1,4-디옥산(8 mL) 및 물(2 mL)의 혼합물을 160℃에서 30분 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 수득한 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 분취-TLC (10:1 DCM/MeOH로 용리함)로 정제하고, 분취-HPLC로 추가로 정제하였다. 위치이성질체를 분취-키랄 HPLC로 분리하여 4.2mg(2%)의 **I-536**을 백색 고형물로서 그리고 24.2mg(11%)의 **I-537**을 백색 고형물로서 수득하였다.

[1621]

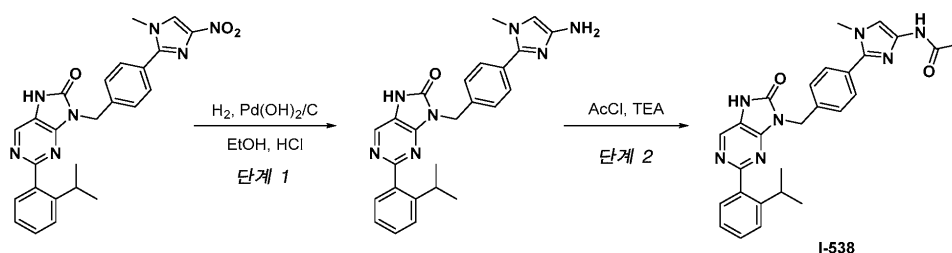
**I-536** (키랄 HPLC 체류 시간 = 23.6 min):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.24 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 5H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.65-4.58 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.48 (d,  $J = 7.20$  Hz, 6H), 1.18 (d,  $J = 6.80$  Hz, 6H). LCMS Rt (min):0.94,  $m/z$  467.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1622]

**I-537** (키랄 HPLC 체류 시간 = 11.37 min):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14-8.12 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.62-7.50 (m, 3H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.55-4.49 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.42 (d,  $J = 6.40$  Hz, 6H), 1.17 (d,  $J = 6.80$  Hz, 6H). LCMS Rt (min):0.94,  $m/z$  467.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1623]

실시예 51. *N*-(2-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아세트아미드 (**I-538**)



[1624]

[1625]

단계 1. 9-(4-(4-아미노-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1626]

25 mL 둥근 바닥 플라스크에 (실시예 50에 따라 중간체 **B-79** 및 **B-122**로부터 수득된) 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (80mg, 0.17mmol), EtOH (2 mL),  $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$  (활성탄 상의 20 %wt  $\text{Pd(OH)}_2$ , 55mg) 및 농축된 염산(0.05 mL)을 두었다. 상기 플라스크에 수소가 유입되었다. 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 진공 하에 농축시켜 80mg (미정제)의 9-(4-(4-아미노-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  440.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1627]

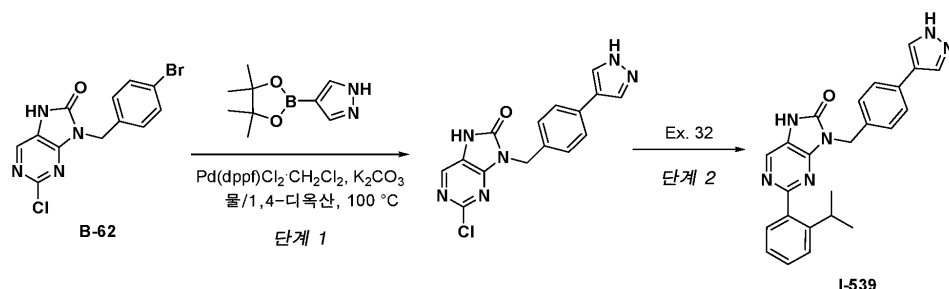
단계 2. N-(2-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아세트아미드

[1628]

25 mL 둥근 바닥 플라스크에 9-(4-(4-아미노-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (80mg, 0.17mmol), DCM(2 mL), 트리에틸아민 (52mg, 0.51mmol) 및 아세틸 클로라이드

(16mg, 0.20mmol)를 두었다. 반응 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (10 mL)로 희석하고, 이후 물 (5 mL×3)로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 그리고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 prep-TLC (1/20 MeOH/DCM으로 용리됨)로 정제하고, 생성물을 prep-HPLC에 의해 추가로 정제하여 3.6mg (4%)의 *N*-(2-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아세트아미드 (**I-538**)을 백색 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.35 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.45-7.34 (m, 4H), 7.29-7.19 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.49-3.37 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.20 Hz, 6H). LCMS Rt (min):1.0041, *m/z* 482.43 [M+H]<sup>+</sup>.

**실시예 52. 9-(4-(1H-피라졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-539)**



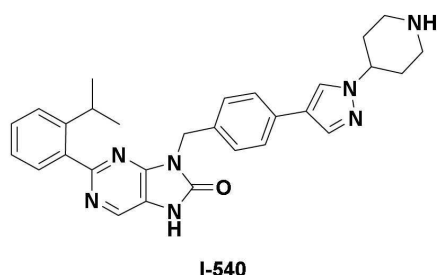
**단계 1. 9-(4-(1H-피라졸-4-일)벤질)-2-클로로-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온**

질소의 불활성 분위기로 탈기되고 유지된 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 중간체 **B-62** (150mg, 0.44mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (103mg, 0.53mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40mg, 0.049mmol), 탄산칼륨 (190mg, 1.37mmol), 물 (2 mL) 및 1,4-디옥산 (20 mL)의 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (3:1 EtOAc/PE로 용리함)로 정제하여 115mg (80%)의 9-(4-(1H-피라졸-4-일)벤질)-2-클로로-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 327[M+H]<sup>+</sup>.

**단계 2. 9-(4-(1H-피라졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온**

실시예 32에 따라 9-(4-(1H-피라졸-4-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-539**)을 9-(4-(1H-피라졸-4-일)벤질)-2-클로로-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온으로부터 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.05-7.77 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.49-7.35 (m, 5H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.31-3.20 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H). LCMS Rt (min):1.27, *m/z* 411.2419 [M+H]<sup>+</sup>.

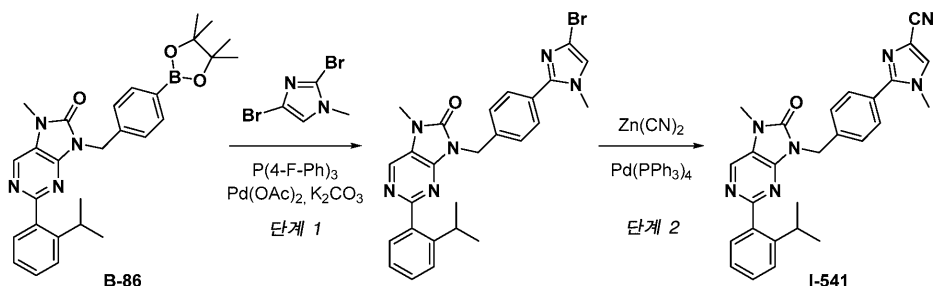
**2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-540)**



순차적으로 실시예 51 및 실시예 36에 따라 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(**I-540**)을 *tert*-부틸 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트로부터 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.49-7.35 (m, 5H), 7.31-7.20 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.42-4.27 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 3H), 2.94-2.75 (m, 2H), 2.24-1.90 (m, 4H), 1.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). LCMS

Rt (min):1.06,  $m/z$  494.3673  $[M+H]^+$ .

[1638] 2-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카르보니트릴 (I-541)



[1639]

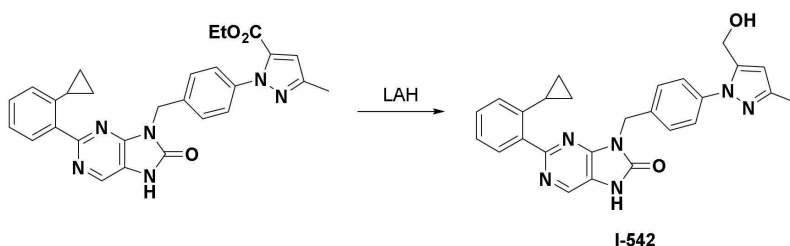
[1640] 단계 1. 9-(4-(4-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

[1641] 질소 분위기 하에, THF 중의 팔라듐(II) 아세테이트 (3.99mg, 0.018mmol) 및 트리스(4-플루오로페닐)포스핀 (11.23mg, 0.036mmol)의 용액을 THF 중의 중간체 B-86 (172mg, 0.355mmol), 2,4-디브로모-1-메틸-1H-이미다졸 (85mg, 0.355mmol) 및 인산칼륨(377mg, 1.775mmol)을 담은 1.5 mL 반응 바이알에 첨가하였다. 그 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 가열한 다음, 110°C에서 16시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류 물을 1 N NaOH(0.5 mL)와 EtOAc(0.5 mL) 사이에 분할하였다. 유기층을 분리하고 EtOAc(0.5 mL)로 수성층의 두 번째 추출물과 조합하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여 미정제 9-(4-(4-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1642] 단계 2. 2-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카르보니트릴

[1643] 실시예 25의 단계 5에 따라 2-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카르보니트릴 (I-541)을 9-(4-(4-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤질)-2-(2-이소프로필페닐)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온으로부터 백색 고형물로서 제조하였다. LCMS Rt (min):1.5166,  $m/z$  464.416  $[M+H]^+$

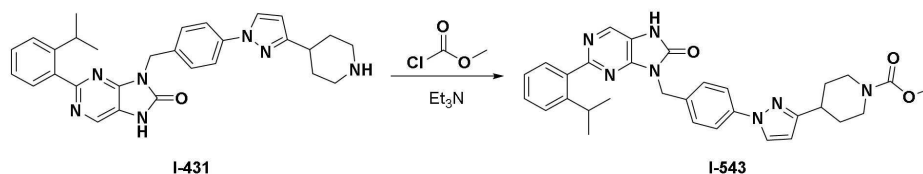
[1644] 2-(2-사이클로프로필페닐)-9-(4-(5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-542)



[1645]

[1646] (순차적으로 실시예 18 및 32에 따라 중간체 B-33으로부터 조제된) 에틸 1-(4-((2-(2-사이클로프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 실시예 3에 따라 2-(2-사이클로프로필페닐)-9-(4-(5-(하이드록시메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(I-542)을 조제하는 데 사용하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.33 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 5H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 7.60 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.29-2.23 (m, 4H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.52-0.49 (m, 2H). LCMS Rt (min):1.2017,  $m/z$  453.41  $[M+H]^+$ .

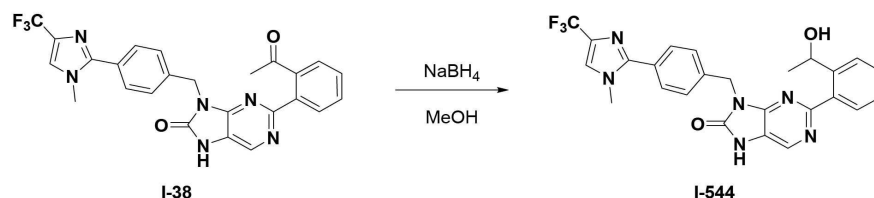
[1647] 메틸 4-(1-(4-((2-(2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-9-일)메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (I-543)



[1648]

[1649] 2-(2-이소프로필페닐)-9-(4-(3-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-431) (50mg, 0.10mmol), triethylamine (30mg, 0.30mmol), dichloromethane (10 mL) 및 methyl chloroformate (11.3mg, 0.12mmol)의 용액을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 20mg (35%)의 methyl 4-(1-(4-((2-이소프로필페닐)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-퓨린-7-일)메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(I-543)를 백색 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.75 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 5H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.24 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.20 (br s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H). LCMS Rt (min):1.66, *m/z* 552.3149 [M+H]<sup>+</sup>.

[1650] 2-(2-(1-하이드록시에틸)페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-544)



[1651]

[1652] (2-아세틸페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-38) (50mg, 0.10mmol) 및 메탄올(1 mL)의 혼합물을 나트륨 보로하이드라이드 (3.9mg, 0.10mmol)으로 처리하고, 수득한 용액을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1 mL)로 처리하고 DCM (3×2 mL)으로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 13.9mg(28%)의 2-(2-(1-하이드록시에틸)페닐)-9-(4-(1-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 (I-544)을 회백색 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.75-7.60 (m, 7H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 5.27-5.23 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.60 Hz, 3H). LCMS Rt (min):1.2633, *m/z* 495.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[1653] 실시예 53: USP1 활성화에 대한 유비퀸-로다민 110 분석.

[1654] HTS 분석은 20mm Tris-HCl(pH 8.0, (1M Tris-HCl, pH 8.0 용액, Corning 46-031-CM)), 2mm CaCl<sub>2</sub> 1M 염화칼슘 용액, Sigma # 21114) 1mm GSH(L-글루타티온 환원됨; Sigma # G4251), 0.01% Prionex (0.22μm 여과됨, Sigma # G-0411) 및 0.01% 트리톤 X-100을 담은 최종 20 μl 용량의 분석 완충액으로 수행되었다. 스톱 화합물 용액은 -20°C에서 DMSO에 10mm로 저장되었다. 분석 전 최대 1 개월 전에, 2mm 시험 화합물을 분석 플레이트(흑색, 저용량, Corning # 3820)에 사전 분배하고 -20°C에서 동결시켰다. 사전 스태핑된 분석 플레이트를 분석일에 실온까지 가온되게 하였다. 스크리닝을 위해, 100 nL의 2mm을 최종 스크리닝 농도 10μm (DMSO<sub>(fc)</sub> = 0.5%)으로 사전 분배하였다. 이 분석에서 효소(USP1, USP1(1-785, GG670, 671AA)/UAF1(1-677)-Flag, Viva)의 최종 농도는 100pM이었다. 최종 기질(Ub-Rh110, 유비퀸-로다민 110, R & D 시스템 # U-555)의 농도는 [Ub-Rh110]<<Km으로 25 nM이었다. 10μl의 2x 효소를 2×Ub-Rh110과 동시에 또는 10 μl의 2×Ub-Rh110 USP1를 화합물 플레이트에 첨가하기 40분 전에 USP1과 함께 사전 배양된 분석 플레이트(화합물로 사전 스태핑됨)에 첨가하였다. 플레이트를 45분 동안 실온에서 스택(stack)하여 항온처리하고, 형광을 Envision(485 nm에서 여기 및 535 nm에서 방출; Perkin Elmer) 또는 PheraSTAR(485 nm에서 여기 및 535 nm에서 방출; BMG Labtech)에서 판독하였다.

[1655] 후속 IC<sub>50</sub> 연구를 위해, 20mm Tris-HCl (pH 8.0, 1M Tris-HCl, pH 8.0 용액, Corning 46-031-CM), 1mm GSH(L-글루타티온 환원됨; Sigma # G4251), 0.03% BGG(0.22 $\mu$ m 여과됨, Sigma, # G7516-25G) 및 0.01% 트리톤 X-100(Sigma, # T9284-10L)을 함유하는 분석 완충제로 15 $\mu$ l의 최종 용량으로 각 분석을 수행하였다. 최종 시험 농도 범위가 25 $\mu$ m~11 nM 또는 25 $\mu$ m~1.3 nM이 되도록 DMSO 중 8-포인트 또는 10-포인트 3배 연속 희석액의 나노리터 양을 분석 플레이트(Perkin Elmer, ProxiPlate-384 F Plus, # 6008269)에 미리 분배하였다. 이 분석에서 효소(USP1, USP1(1-785, GG670, 671AA)/UAF1(1-677)-Flag, Viva)의 최종 농도는 25 pM이었다. 최종 기질(Ub-Rh110, 유비퀴린-로다민 110, R & D 시스템 # U-555)의 농도는 [Ub-Rh110]<<K<sub>m</sub>으로 25 nM이었다. 5 $\mu$ l의 2x 효소를 USP1로 30분 동안 사전 배양한 분석 플레이트(화합물로 사전 스탬핑됨)에 첨가한 다음 5 $\mu$ l의 2×Ub-Rh110 를 분석 플레이트에 첨가하였다. 5 $\mu$ l의 정지 용액(분석 완충액(시그마, # 251275-500G)의 10mM 구연산의 최종 농도) 전에 플레이트를 실온에서 20분 동안 적층하여 배양하였다. 형광을 Envision (485nm에서 여기 및 535nm에서 방출; Perkin Elmer) 또는 PheraSTAR (485nm에서 여기 및 535nm에서 방출; BMG Labtech)에서 관독하였다.

[1656] 두 분석 형식 모두에 대해, 데이터는 하기 방정식에 기초하여 대조군 웰과 비교하여 억제%로서 보고되었다: %inh = [1-((FLU - Ave<sub>Low</sub>) / (Ave<sub>High</sub> - Ave<sub>Low</sub>))]×100, 여기서 FLU = 측정된 형광, Ave<sub>Low</sub> = 효소 대조군의 평균 형광수(n = 16) 및 Ave<sub>High</sub>= DMSO 대조군의 평균 형광수(n = 16). IC<sub>50</sub> 값들은 Activity Base 소프트웨어 패키지에 포함되어 있는 표준 4변수 로지스틱 피팅 알고리즘의 곡선 피팅에 의해 결정되었다. IDBS XE 디자이너 모델 205. 데이터는 레벤버그 마퀴트 (Levenburg Marquardt) 알고리즘을 사용하여 피팅된다.

[1657] **표 19.** USP1 분석에 있어서 본 개시내용의 화합물의 USP1 활성. ++++는 약 50 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 나타내고, +++는 약 50 nM과 약 200 nM 사이의 IC<sub>50</sub>을 나타내고, ++는 약 200 nM과 약 2 $\mu$ m 사이의 IC<sub>50</sub>을 나타내고, +는 2 $\mu$ m을 초과하는 IC<sub>50</sub>을 나타낸다.

[1658] **[표 19]**

화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>
I-1	++++	I-16	+	I-31	++++	I-46	++
I-2	++++	I-17	+	I-32	+++	I-47	++
I-3	++	I-18	++	I-33	++++	I-48	++++
I-4	+	I-19	++	I-34	++++	I-49	++++
I-5	+	I-20	++	I-35	++++	I-50	++++
I-6	+++	I-21	+++	I-36	++	I-51	++++
I-7	++	I-22	++	I-37	++++	I-52	++++
I-8	++++	I-23	+++	I-38	++++	I-53	++++
I-9	++	I-24	+++	I-39	+++	I-54	++
I-10	++	I-25	+++	I-40	++++	I-55	++++
I-11	++++	I-26	++++	I-41	+++	I-56	++++
I-12	++	I-27	+++	I-42	++++	I-57	++
I-13	++	I-28	+	I-43	+++	I-58	++++
I-14	+++	I-29	++	I-44	++++	I-59	+++
I-15	+	I-30	++++	I-45	++++	I-60	++++

[1659]

화합물 (Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물 (Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물 (Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물 (Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>
I-61	+++	I-90	++++	I-119	+++	I-148	++
I-62	++	I-91	++++	I-120	++++	I-149	+++
I-63	++++	I-92	++	I-121	++	I-150	++++
I-64	+++	I-93	+++	I-122	++	I-151	++
I-65	++++	I-94	++++	I-123	+++	I-152	++++
I-66	++	I-95	++++	I-124	+++	I-153	+
I-67	++++	I-96	++++	I-125	+++	I-154	+
I-68	+++	I-97	++	I-126	++++	I-155	+++
I-69	++++	I-98	++++	I-127	+++	I-156	+
I-70	++++	I-99	++++	I-128	+++	I-157	+++
I-71	++++	I-100	++++	I-129	++++	I-158	++++
I-72	++	I-101	++++	I-130	++++	I-159	++
I-73	++++	I-102	++	I-131	++++	I-160	++++
I-74	++	I-103	+++	I-132	++++	I-161	++
I-75	+++	I-104	++	I-133	++	I-162	+++
I-76	++++	I-105	++++	I-134	+++	I-163	++++
I-77	++++	I-106	++++	I-135	+++	I-164	++
I-78	++++	I-107	++	I-136	+++	I-165	+++
I-79	++++	I-108	++++	I-137	++++	I-166	+++
I-80	++++	I-109	+++	I-138	++++	I-167	++
I-81	++++	I-110	++++	I-139	+++	I-168	+++
I-82	++++	I-111	+++	I-140	+++	I-169	++++
I-83	++++	I-112	+	I-141	++	I-170	++++
I-84	++++	I-113	++++	I-142	++	I-171	+++
I-85	+++	I-114	++++	I-143	++	I-172	++++
I-86	++	I-115	++++	I-144	+	I-173	++++
I-87	+++	I-116	++++	I-145	++++	I-174	++++
I-88	++	I-117	++++	I-146	+++	I-175	++++
I-89	++	I-118	++++	I-147	+++	I-176	++++

[1660]

화합물 (Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물 (Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물 (Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물 (Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>
I-177	++++	I-206	++++	I-235	++	I-264	+++
I-178	++++	I-207	++++	I-236	++++	I-265	++
I-179	+++	I-208	++++	I-237	+++	I-266	+++
I-180	+++	I-209	++++	I-238	++	I-267	++
I-181	++	I-210	++++	I-239	+	I-268	+++
I-182	+	I-211	++++	I-240	++	I-269	++++
I-183	+	I-212	++++	I-241	++	I-270	++
I-184	++++	I-213	++	I-242	+	I-271	++++
I-185	++++	I-214	++++	I-243	++	I-272	+++
I-186	+++	I-215	++++	I-244	+	I-273	++++
I-187	++++	I-216	+++	I-245	+	I-274	+++
I-188	++++	I-217	++	I-246	+	I-275	++++
I-189	++++	I-218	++	I-247	+++	I-276	++++
I-190	++++	I-219	++++	I-248	++	I-277	++++
I-191	++++	I-220	+++	I-249	++	I-278	+++
I-192	++++	I-221	++	I-250	+++	I-279	++++
I-193	++++	I-222	++	I-251	++	I-280	++++
I-194	++++	I-223	+++	I-252	+++	I-281	++++
I-195	++++	I-224	+++	I-253	++	I-282	+++
I-196	++++	I-225	+++	I-254	+	I-283	++++
I-197	+++	I-226	++++	I-255	+++	I-284	++
I-198	++++	I-227	++++	I-256	++++	I-285	++
I-199	++++	I-228	+++	I-257	++++	I-286	++++
I-200	++++	I-229	+++	I-258	++++	I-287	++++
I-201	++++	I-230	++	I-259	++++	I-288	++
I-202	++++	I-231	++++	I-260	+++	I-289	++++
I-203	++++	I-232	++	I-261	+++	I-290	++++
I-204	++++	I-233	+++	I-262	+++	I-291	++++
I-205	+++	I-234	+	I-263	++	I-292	+++

[1661]

화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>
I-293	++++	I-322	+++	I-351	+++	I-380	+++
I-294	++++	I-323	++++	I-352	++	I-381	++
I-295	++++	I-324	++++	I-353	+++	I-382	++
I-296	++++	I-325	++++	I-354	+++	I-383	++
I-297	++	I-326	++++	I-355	++++	I-384	++
I-298	+	I-327	+++	I-356	++++	I-385	+++
I-299	+++	I-328	++	I-357	+++	I-386	+++
I-300	++++	I-329	++++	I-358	+++	I-387	+++
I-301	++++	I-330	+++	I-359	+++	I-388	++
I-302	++++	I-331	++++	I-360	++	I-389	++++
I-303	++++	I-332	++++	I-361	++	I-390	++++
I-304	++++	I-333	+++	I-362	++++	I-391	++++
I-305	++++	I-334	++++	I-363	+++	I-392	++++
I-306	++++	I-335	+++	I-364	++++	I-393	++
I-307	++++	I-336	++++	I-365	+++	I-394	++
I-308	++++	I-337	++++	I-366	+++	I-395	++++
I-309	++++	I-338	+	I-367	+++	I-396	++
I-310	++++	I-339	+	I-368	+++	I-397	++++
I-311	++++	I-340	++	I-369	++++	I-398	++++
I-312	++++	I-341	++	I-370	+++	I-399	++++
I-313	++++	I-342	++	I-371	+++	I-400	+++
I-314	++++	I-343	+++	I-372	+++	I-401	+++
I-315	++++	I-344	++	I-373	++++	I-402	++
I-316	+++	I-345	++	I-374	++++	I-403	++
I-317	+++	I-346	+	I-375	++++	I-404	++
I-318	++	I-347	+	I-376	++	I-405	++
I-319	++	I-348	+	I-377	+	I-406	+++
I-320	+++	I-349	++	I-378	++	I-407	+++
I-321	++	I-350	+	I-379	++++	I-408	+

[1662]

화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>
I-409	+	I-438	+++	I-467	+++	I-496	+++
I-410	+	I-439	+++	I-468	+++	I-497	+++
I-411	+++	I-440	++	I-469	++	I-498	+++
I-412	+++	I-441	+++	I-470	+	I-499	+++
I-413	+++	I-442	+	I-471	+	I-500	+++
I-414	+++	I-443	++	I-472	+++	I-501	+++
I-415	+++	I-444	+++	I-473	+++	I-502	+
I-416	+++	I-445	+++	I-474	+++	I-503	+++
I-417	+++	I-446	+++	I-475	+	I-504	+++
I-418	+++	I-447	+++	I-476	+++	I-505	++
I-419	+++	I-448	+++	I-477	+++	I-506	+++
I-420	+++	I-449	+	I-478	+	I-507	+++
I-421	+++	I-450	+++	I-479	+	I-508	+
I-422	+++	I-451	++	I-480	+++	I-509	+
I-423	+++	I-452	++	I-481	+++	I-510	+++
I-424	+++	I-453	+	I-482	++	I-511	++
I-425	+++	I-454	++	I-483	++	I-512	+++
I-426	+++	I-455	+	I-484	++	I-513	+
I-427	+++	I-456	+++	I-485	+	I-514	+++
I-428	+++	I-457	+++	I-486	++	I-515	+++
I-429	++	I-458	++	I-487	+	I-516	+
I-430	+++	I-459	++	I-488	+++	I-517	+
I-431	+++	I-460	++	I-489	+++	I-518	+++
I-432	++	I-461	+++	I-490	++	I-519	++
I-433	++	I-462	+	I-491	++	I-520	++
I-434	+++	I-463	+++	I-492	+	I-521	++
I-435	+	I-464	+++	I-493	+	I-522	++
I-436	+++	I-465	++	I-494	+++	I-523	+++
I-437	+++	I-466	++	I-495	++	I-524	+++

[1663]

화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>	화합물(Cmpd) 번호	USP1 IC <sub>50</sub>
I-525	+++	I-531	+++	I-537	+++	I-543	+++
I-526	+++	I-532	+++	I-538	+++	I-544	+++
I-527	++	I-533	+++	I-539	++		
I-528	++	I-534	+++	I-540	++		
I-529	+++	I-535	+++	I-541	+++		
I-530	++	I-536	+++	I-542	+++		

[1664]

[1665]

[1666]

# 균등물

당업자는 단지 일반적인 실험을 사용하여 본원에 구체적으로 기재된 특정 구현예에 대한 다수의 등가물을 인지 하거나 확인할 수 있을 것이다. 상기 등가물은 하기 청구의 범위에 포괄되는 것으로 의도된다.