

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일

2022년 9월 29일 (29.09.2022)



(10) 국제공개번호

WO 2022/203466 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01) C07D 239/42 (2006.01)  
A61P 25/16 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)

MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(21) 국제출원번호: PCT/KR2022/004259

(22) 국제출원일: 2022년 3월 25일 (25.03.2022)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:  
10-2021-0039634 2021년 3월 26일 (26.03.2021) KR  
10-2021-0040137 2021년 3월 29일 (29.03.2021) KR  
10-2021-0042666 2021년 4월 1일 (01.04.2021) KR

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

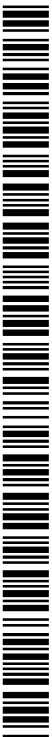
공개:  
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(71) 출원인: 주식회사 스탠다임 (STANDIGM INC.) [KR/KR]; 06234 서울시 강남구 논현로85길 70, 3층, Seoul (KR).

(72) 발명자: 강은지 (KANG, Eunji); 06234 서울시 강남구 논현로85길 70, 3층, Seoul (KR). 신재홍 (SHIN, Jae Hong); 13567 경기도 성남시 분당구 양현로166번길 20, 903-504, Gyeonggi-do (KR). 김현진 (KIM, Hyun Jin); 07213 서울시 영등포구 당산로41길 20, 1001호, Seoul (KR). 이재영 (LEE, Jaeyoung); 06234 서울시 강남구 논현로85길 70, 3층, Seoul (KR). 조대현 (CHO, Dae Hyun); 06234 서울시 강남구 논현로85길 70, 3층, Seoul (KR). 고은 (KO, Eun); 06234 서울시 강남구 논현로85길 70, 3층, Seoul (KR). 김승찬 (KIM, Seung Chan); 06234 서울시 강남구 논현로85길 70, 3층, Seoul (KR). 송상옥 (SONG, Sang Ok); 06234 서울시 강남구 논현로85길 70, 3층, Seoul (KR).

(74) 대리인: 류종우 등 (RYU, Jong Woo et al.); 06160 서울시 강남구 테헤란로69길 13, 명지빌딩 4층 선정국제특허법률사무소, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,



WO 2022/203466 A1

(54) Title: NOVEL PHENYLAMINOPYRIMIDINE COMPOUND HAVING INHIBITORY ACTIVITY AGAINST LRRK2 AND USE THEREOF

(54) 발명의 명칭: LRRK2에 대해 저해 활성을 갖는 신규한 페닐아미노피리미딘 화합물 및 이의 용도

(57) Abstract: The present invention provides a pyrimidine compound of chemical formula 1, a pharmaceutical composition containing same for preventing or treating a LRRK2-mediated or related disease (for example, Parkinson's disease), and a method for treating and preventing disorders or diseases by using same. Having inhibitory activity against LRRK2, the pyrimidine compound according to the present invention can be advantageously used for preventing or treating LRRK2-related diseases (for example, Parkinson's disease).

(57) 요약서: 본 발명은 화학식 1의 피리미딘 화합물, 이를 포함하는 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병(예컨대, 파킨슨병)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 및 이를 이용한 질병 또는 질환의 치료 및 예방 방법을 제공한다. 본 발명에 따른 피리미딘 화합물은 LRRK2 저해 활성이 우수하여 LRRK2와 관련된 질병(예컨대, 파킨슨병)의 예방 또는 치료에 효과적으로 사용될 수 있다.

## 명세서

### 발명의 명칭: LRRK2에 대해 저해 활성을 갖는 신규한 페닐아미노피리미딘 화합물 및 이의 용도

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 화학식 1의 페닐아미노피리미딘 화합물, 이를 포함하는 류신-풍부 반복 키나제 2(leucine-rich repeat kinase 2: LRRK2)에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 및 이를 이용한 질병 또는 질환의 치료 및 예방 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 퇴행성 뇌질환, 예컨대 파킨슨병은 수백만명에게 발병되고 있다. 파킨슨병은 중뇌 도파민 뉴런의 진행성 결손에 의해 유발되어, 환자의 움직임을 지시하고 제어하는 능력이 손상된다.
- [3] 류신-풍부 반복 키나제 2(leucine-rich repeat kinase 2: LRRK2)는 유전성 파킨슨병에 관련되어 있다. 예를 들어, LRRK2 Gly2019Ser 돌연변이는 키나제 활성의 증가를 야기하는 것으로서, 유전성 파킨슨병을 야기한다. 파킨슨병 외에도, 알츠하이머병, 운동이상증, 중추신경계 장애, 암, 류마티스 관절염, 강직성 척추염과 관련이 있는 것으로 보고되었다. 또한, 유전체 연관 분석을 통해 LRRK2가 크론병과도 관련이 있는 것으로 알려졌다(Teri A. Manolio, N Engl J Med 2010;363:166-176). LRRK2와 질병들간의 관련성이 알려지면서, LRRK2의 조절제 또는 억제제들이 개발되고 있다(예컨대, 공개특허 제2020-0085779호(2020.07.15)).
- [4] 따라서, 본 발명의 목적은 LRRK2에 대해 우수한 저해 활성을 나타내는 화학식 1의 페닐아미노피리미딘 화합물을 제공하고, 이를 이용하여 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병, 예를 들어 퇴행성 신경질환의 치료 및 예방에 높은 효능을 달성하는 것이다.

#### 발명의 상세한 설명

##### 기술적 과제

- [5] 본 발명의 목적은 화학식 1의 페닐아미노피리미딘 화합물을 제공하는 것이다.
- [6] 본 발명의 또다른 목적은 화학식 1의 페닐아미노피리미딘 화합물을 포함하는 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [7] 본 발명의 또다른 목적은 화학식 1의 페닐아미노피리미딘 화합물을 포함하는 LRRK2 억제제를 이용하여 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

##### 과제 해결 수단

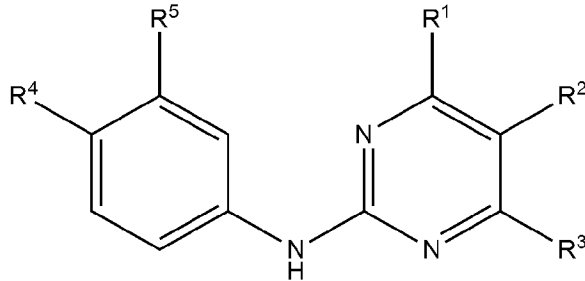
- [8] 본 출원에서 개시된 각각의 설명 및 실시형태는 각각의 다른 설명 및 실시

형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본 출원에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 출원의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술된 구체적인 서술에 의하여 본 출원의 범주가 제한된다고 볼 수 없다.

[9] 본 발명의 일 양상은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[10] [화학식 1]

[11]



[12] 상기 화학식 1에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, OH, CN, 아미노, 니트로, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 또는 할로젠으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시일 수 있다.

[13] 일 실시태양에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 할로젠으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬일 수 있다. 일 실시태양에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 어느 하나는 H이고, 나머지 하나는 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 할로젠으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬일 수 있다. 일 실시태양에서, R<sup>1</sup>은 H이고, R<sup>2</sup>는 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 할로젠 원자로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬일 수 있다. 예를 들어, R<sup>1</sup>은 H이고, R<sup>2</sup>는 C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 할로젠으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬일 수 있다. 일 실시태양에서, R<sup>2</sup>는 H이고, R<sup>1</sup>은 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 할로젠 원자로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬일 수 있다. 예를 들어, R<sup>2</sup>은 H이고, R<sup>1</sup>는 할로젠 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬일 수 있다.

[14] 상기 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>의 정의에서, 할로젠은 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다. 할로젠으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 할로젠으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬은 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 할로젠(예컨대, F, Cl, Br, I)으로 치환된 것일 수 있으며, 예를 들어, 2개 또는 3개 이상의 할로젠으로 치환된 것일 수 있다. 예를 들어, 할로젠으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬은 트리할로메틸기(-CX'<sub>3</sub>; X'는 할로젠)를 포함하는 C<sub>1-4</sub> 퍼할로알킬일 수 있다. 예를 들어, 상기 할로젠으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 할로젠으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬은 불소로 치환된 것일 수 있으며, 예를 들어, 복수의 불소로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 트리플루오로메틸기(-CF<sub>3</sub>)를 포함하는 C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 C<sub>1-4</sub> 퍼플루오로알킬을 포함할 수 있다.

[15] 대안적으로, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 함께 치환 또는 비치환된 4원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴 고리, 또는 1개 내지 3개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 4원 내지 7원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성할 수 있다. 일 실시태양에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 함께 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴 고리, 또는 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 5원 또는 6원

헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>은 함께 사이클로펜텐일, 피롤릴, 이미다졸릴 또는 피라졸릴을 형성할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

- [16] 상기 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 형성하는 카보사이클릴 고리, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 고리는 할로젠, 옥소, OH, CN, 아미노, 니트로, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠 또는 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로젠으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>2-6</sub>의 알콕시알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-(C<sub>1-6</sub> 알킬)-아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 예를 들어, 상기 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 형성하는 카보사이클릴 고리, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 고리는 할로젠, OH, CN, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬, 할로젠으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시로부터 선택된 치환기로 임의로 치환될 수 있다.
- [17] 상기 화학식 1에서, R<sup>3</sup>은 -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup> 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬일 수 있다.
- [18] 일 실시태양에서, R<sup>3</sup>는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬일 수 있다. 예를 들어, R<sup>3</sup>는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실일 수 있다.
- [19] 일 실시태양에서, R<sup>3</sup>은 -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>이고, R<sup>31</sup> 및 R<sup>32</sup> 중 어느 하나는 H이고, 나머지 하나는 임의로 1개의 질소 또는 산소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 3원 내지 12원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리일 수 있다. 예를 들어, R<sup>31</sup> 및 R<sup>32</sup> 중 어느 하나는 H이고, 나머지 하나는 임의로 1개의 산소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 5원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리일 수 있다. 상기 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리는 임의로 가교되거나 스피로 고리를 형성할 수 있다.
- [20] 예를 들어, 상기 R<sup>31</sup> 및 R<sup>32</sup> 중 어느 하나는 H이고, 나머지 하나는 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 옥사사이클로헥실, 옥사사이클로헵틸, 옥사사이클로옥틸, 바이사이클로헥산일, 바이사이클로헵탄일, 바이사이클로옥탄일, 옥사바이사이클로헥산일, 옥사바이사이클로헵탄일, 옥사바이사이클로옥탄일, 스피로헥산일, 스피로헵탄일, 스피로옥탄일, 옥사스피로헥산일, 옥사스피로헵탄일 및 옥사스피로옥탄일로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 비제한적으로, R<sup>31</sup> 및 R<sup>32</sup> 중 어느 하나는 H이고, 나머지 하나는 바이사이클로[2.1.1]헥산일, 바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클로[4.1.1]옥탄일, 바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 옥사바이사이클로[2.1.1]헥산일, 옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 옥사바이사이클로[4.1.1]옥탄일, 옥사바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 옥사바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 바이사이클로[3.1.0]헥산일, 바이사이클로[2.2.0]헥산일, 바이사이클로[4.1.0]헵탄일, 바이사이클로[3.2.0]헵탄일,

바이사이클로[5.1.0]옥탄일, 바이사이클로[4.2.0]옥탄일,  
 바이사이클로[3.3.0]옥탄일, 옥사바이사이클로[3.1.0]헥산일,  
 옥사바이사이클로[2.2.0]헥산일, 옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄일,  
 옥사바이사이클로[3.2.0]헵탄일, 옥사바이사이클로[5.1.0]옥탄일,  
 옥사바이사이클로[4.2.0]옥탄일, 옥사바이사이클로[3.3.0]옥탄일,  
 스피로[2.3]헥산일, 스피로[2.4]헵탄일, 스피로[3.3]헵탄일, 스피로[2.5]옥탄일,  
 스피로[3.4]옥탄일, 옥사스피로[2.3]헥산일, 옥사스피로[2.4]헵탄일,  
 옥사스피로[3.3]헵탄일, 옥사스피로[2.5]옥탄일 및 옥사스피로[3.4]옥탄일로  
 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 예를 들어,  $R^{31}$  및  $R^{32}$  중 어느 하나는 H이고,  
 나머지 하나는 바이사이클로[2.2.1]헵탄일 또는  
 옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄일일 수 있다.

- [21] 대안적으로,  $R^3$ 은  $-NR^{31}R^{32}$ 이고,  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 이들이 결합한 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어,  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 이들이 결합한 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어,  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 이들이 결합한 질소 원자와 함께 1개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어,  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 함께 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일 또는 아제판일을 형성할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [22] 상기  $R^3$ ,  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 의 정의에서, 치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬 또는  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 치환된 카보사이클릭 고리 또는 치환된 헤테로사이클릭 고리는 할로젠, 옥소, OH, CN, 아미노, 니트로,  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠 또는 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로젠으로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{2-6}$ 의 알콕시알킬,  $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $(C_{1-6}$  알킬)-아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 예를 들어, 상기 치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬 또는  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 치환된 카보사이클릭 고리 또는 치환된 헤테로사이클릭 고리는 각각 독립적으로 할로젠, OH, CN, 아미노,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  알킬아미노 및 디- $(C_{1-4}$  알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 상기 치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬 또는  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 치환된 카보사이클릭 고리 또는 치환된 헤테로사이클릭 고리는 각각 독립적으로 할로젠(예를 들어, F, Cl, Br, I), OH, 아미노,  $C_{1-4}$  알콕시(예를 들어, 메톡시, 에톡시) 및  $C_{1-4}$  알킬아미노(예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다.
- [23] 상기 화학식 1에서,  $R^4$ 는 고리 X이고  $R^5$ 는 H일 수 있다. 이 경우, 고리 X는  $-NR^{x1}R^{x2}$  또는 치환 또는 비치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬일 수 있다.
- [24] 일 실시태양에서 고리 X는 치환 또는 비치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬일 수 있다.

예를 들어, 고리 X는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실일 수 있다.

- [25] 일 실시태양에서, 고리 X는  $-NR^{X1}R^{X2}$ 이고,  $R^{X1}$  및  $R^{X2}$ 는 이들이 결합한 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, 상기  $R^{X1}$  및  $R^{X2}$ 는 이들이 결합한 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 3원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, 상기  $R^{X1}$  및  $R^{X2}$ 는 이들이 결합한 질소 원자와 함께 1개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, 상기  $R^{X1}$  및  $R^{X2}$ 는 함께 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일 또는 아제판일을 형성할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [26] 상기 고리 X는 할로젠, 옥소, OH, CN, 아미노, 니트로,  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠 또는 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로젠으로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{2-6}$ 의 알콕시알킬,  $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $(C_{1-6}$  알킬)-아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 일 실시태양에서, 고리 X는 할로젠, 옥소, OH,  $C_{1-4}$  알킬, 할로젠으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 하이드록시로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 및 할로젠으로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 예를 들어, 고리 X는 할로젠(예를 들어, F, Cl, Br, I), 옥소, OH,  $C_{1-4}$  알킬(예를 들어, 메틸, 에틸) 및 할로젠으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬(예를 들어,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ )로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.
- [27] 대안적으로,  $R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 결합한 벤젠 고리의 탄소 원자와 함께  $^*CO-NR^6$   $-CH_2$ -기로 연결되어 5원 락탐 고리를 형성할 수 있다. 이 경우, \*은  $R^4$ 가 벤젠 고리에 결합된 위치를 나타낸다. 이 경우,  $R^6$ 은 H,  $C_{1-6}$  알킬, 또는 할로젠 원자로 치환된  $C_{1-6}$  알킬일 수 있다. 예를 들어,  $R^6$ 은 H 또는  $C_{1-4}$  알킬일 수 있다.
- [28] 다만, 상기 화학식 1에서  $R^{31}$ 이  $-NR^{31}R^{32}$ 이고,  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 가 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고,  $R^4$ 가 고리 X이고, 고리 X가  $-NR^{X1}R^{X2}$ 인 경우,  $R^1$  및  $R^2$  중 어느 하나가 H이면,  $R^1$  및  $R^2$  중 나머지 하나는 할로젠으로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이 아니다.
- [29] 본 발명의 일 실시태양에 따르면,  $R^1$  및  $R^2$ 가 함께 치환 또는 비치환된 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 고리, 또는 1개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 4원 내지 7원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 이들이 결합한 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;  $R^4$ 는 고리 X이고,  $R^5$ 는 H이 되, 고리 X는  $-NR^{X1}R^{X2}$ 이고,  $R^{X1}$  및  $R^{X2}$ 는 이들이 결합한 질소 원자와 함께, 1개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. 이 경우, 상기

치환된 고리는 각각 독립적으로 할로젠, OH, C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 할로젠 또는 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택된 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

- [30] 예를 들어, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>은 함께 사이클로펜텐일, 피롤릴, 이미다졸릴 또는 피라졸릴을 형성하고; R<sup>31</sup> 및 R<sup>32</sup>은 이들이 결합한 질소 원자와 함께, 할로젠, OH, 또는 할로젠으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환된 피롤리딘일 또는 피페리딘일을 형성하고; 고리 X는 -NR<sup>X1</sup>R<sup>X2</sup>이고, R<sup>5</sup>는 H이며, R<sup>X1</sup> 및 R<sup>X2</sup>는 함께 할로젠, 할로젠으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 OH로 임의로 치환된 피롤리딘일 또는 피페리딘일을 형성할 수 있다.
- [31] 본 발명의 일 실시태양에 따르면, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; R<sup>31</sup> 및 R<sup>32</sup>은 이들이 결합한 질소 원자와 함께, 1개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고; R<sup>4</sup>는 고리 X이고, R<sup>5</sup>는 H이되, 고리 X는 -NR<sup>X1</sup>R<sup>X2</sup>이고, R<sup>X1</sup> 및 R<sup>X2</sup>는 이들이 결합한 질소 원자와 함께, 1개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릴 고리를 형성할 수 있다. 전술한 R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>X1</sup> 및 R<sup>X2</sup> 및 이들의 치환기의 구체적인 예는 적용가능한 경우 본 실시태양에 동일하게 적용될 수 있다.
- [32] 본 발명의 일 실시태양에 따르면, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고, 예를 들어, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 어느 하나는 H이고, 나머지 하나는 할로젠 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고; R<sup>31</sup> 및 R<sup>32</sup> 중 어느 하나는 H이고, 나머지 하나는 임의로 1개의 산소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 5원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴고리이되, 상기 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴은 임의로 가교되거나 스피로 고리를 형성할 수 있고, 예를 들어, R<sup>31</sup> 및 R<sup>32</sup> 중 어느 하나는 H이고, 나머지 하나는 옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄일 또는 바이사이클로[2.2.1]헵탄일이고; R<sup>4</sup>는 고리 X이고, R<sup>5</sup>는 H이며, 고리 X는 -NR<sup>X1</sup>R<sup>X2</sup>이고, R<sup>X1</sup> 및 R<sup>X2</sup>는 이들이 결합한 질소 원자와 함께 1개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릴 고리일 수 있다. 전술한 R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>X1</sup> 및 R<sup>X2</sup> 및 이들의 치환기의 구체적인 예는 적용가능한 경우 본 실시태양에 동일하게 적용될 수 있다.
- [33] 본 발명의 일 실시태양에 따르면, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 어느 하나가 H이고, 나머지 하나가 할로젠으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬(예를 들어, 플루오로로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 예를 들어, CF<sub>3</sub>)인 경우, R<sup>3</sup>은 -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup> 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬이고, R<sup>31</sup> 및 R<sup>32</sup> 중 어느 하나는 H이고, 나머지 하나는 임의로 1개의 산소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 5원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴고리이되, 상기 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리는 임의로 가교되거나 스피로 고리를 형성할 수 있고, 예를 들어, R<sup>31</sup> 및 R<sup>32</sup> 중 어느 하나는 H이고, 나머지 하나는 옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄일 또는 바이사이클로[2.2.1]헵탄일이고; R<sup>4</sup>는 고리 X이고, R<sup>5</sup>는 H이며, 고리 X는 -NR<sup>X1</sup>R<sup>X2</sup> 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-6</sub>

사이클로알킬이되,  $R^{X1}$  및  $R^{X2}$ 는 이들이 결합한 질소 원자와 함께, 1개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릴 고리를 형성할 수 있다. 전술한  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{X1}$  및  $R^{X2}$ , 및 이들의 치환기의 구체적인 예는 적용가능한 경우 본 실시태양에 동일하게 적용될 수 있다.

[34] 본 발명의 일 실시태양에 따르면,  $R^1$  및  $R^2$  중 어느 하나가 H이고, 나머지 하나가 할로젠으로 치환된  $C_{1-6}$  알킬(예를 들어, 플루오로로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 예를 들어,  $CF_3$ )인 경우,  $R^3$ 은  $-NR^{31}R^{32}$ 이고,  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 가 이들이 결합한 질소 원자와 함께 1개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;  $R^4$ 는 고리 X이고,  $R^5$ 는 H이며, 고리 X는 치환 또는 비치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬일 수 있다. 전술한  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{X1}$  및  $R^{X2}$ , 및 이들의 치환기의 구체적인 예는 적용가능한 경우 본 실시태양에 동일하게 적용될 수 있다.

[35]

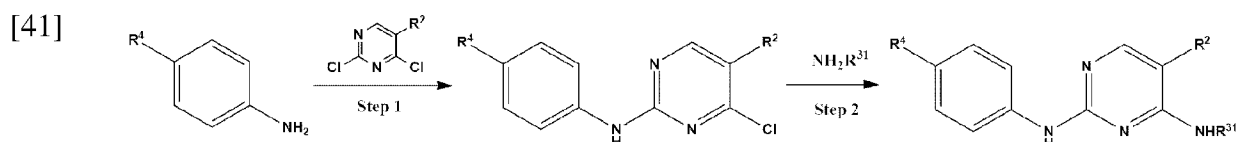
[36] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기 합성 분야의 당업자가 적절히 선택할 수 있는 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 일어나는 온도에서 출발물질(반응물), 중간체 또는 목적물과 실질적으로 비반응성인 것들이다. 당업자는 특정 반응 단계별로 적합한 용매를 적절하게 선택할 수 있을 것이다.

[37] 본 발명의 화합물은 하기 실시예에 기재된 합성 과정에 따라서 합성될 수 있으며, 이를 기초로 목적 화합물의 구조에 따라서 반응물 및 반응 조건(예컨대, 반응용매, 반응온도, 반응시간, 반응촉매 등) 등을 적절히 변경하여 목적 화합물을 제조할 수 있을 것이다.

[38] 각 반응은 관련 분야에 공지된 적절한 방법에 의해 모니터링될 수 있다. 예컨대, 목적 화합물의 합성은 분광학적 수단, 예컨대, NMR (예:  $^1H$  또는  $^{13}C$ ), 질량 분석(mass spectroscopy), 또는 크로마토그래피(HPLC 또는 TLC) 등에 의해 모니터링될 수 있다.

[39] 일 실시태양에서, 화학식 1의 화합물 중  $R^1$  및  $R^5$ 가 각각 H이고,  $R^3$ 이  $-NHR^{31}$ 인 화합물은 하기 반응식 A에 따라서 제조할 수 있다.

[40] [반응식 A]



[42] 상기 단계 1에서, 아닐린 화합물 및 디클로로피리미딘 화합물을 적절한 유기 용매, 예컨대 디클로로에탄(DCE), t-부탄올(tBuOH) 등에서 임의로 적절한 촉매, 예컨대  $ZnCl_2$ , 트리에틸암모늄(TEA) 등의 존재 하에 혼합하여 반응시킬 수 있다. 일 실시태양에서, 상기 반응은 약  $-10^\circ C$  내지 약  $25^\circ C$ , 약  $-5^\circ C$  내지 약  $10^\circ C$  또는 약  $0^\circ C$ 에서 약 1~5시간, 또는 약 2~3시간 동안 수행할 수 있다.

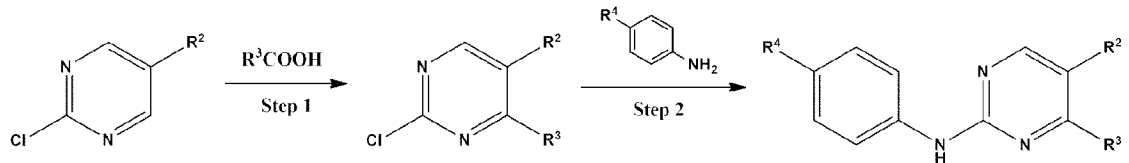


[43] 상기 단계 2에서, 단계 1에서 수득한 화합물을 적절한 아민 화합물( $\text{NH}_2\text{R}^{31}$ )과 적절한 유기 용매, 예컨대 *N,N*-디이소프로필에틸아민(DIEA), 아세토니트릴(ACN) 등에서 혼합할 수 있다. 일 실시태양에서, 상기 반응은 약  $50^\circ\text{C}$  내지 약  $1500^\circ\text{C}$ , 약  $80^\circ\text{C}$  내지 약  $120^\circ\text{C}$ , 또는 약  $100^\circ\text{C}$ 에서 수행할 수 있다.

[44] 일 실시태양에서, 화학식 1의 화합물 중  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^5$ 가 각각 H이고,  $\text{R}^3$ 이  $\text{C}_{3-8}$  사이클로알킬인 화합물은 하기 반응식 B에 따라서 제조할 수 있다.

[45] [반응식 B]

[46]



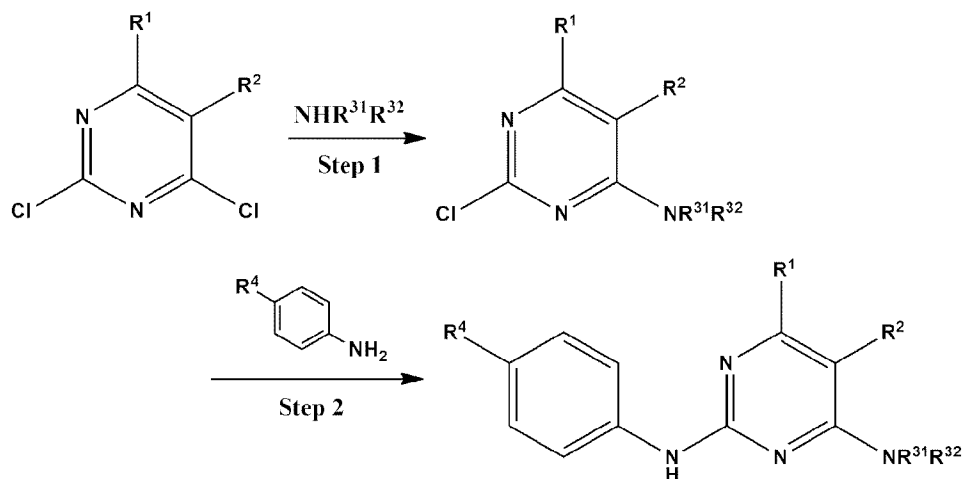
[47] 상기 단계 1에서, 클로로피리미딘 화합물 및 카르복실산 화합물( $\text{R}^3\text{COOH}$ )을 적절한 용매, 예컨대 ACN 및  $\text{H}_2\text{O}$ 의 혼합 용매 중에서 임의로 적절한 촉매, 예컨대  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ ,  $\text{AgNO}_3$  등의 존재 하에 혼합하여 반응시킬 수 있다. 일 실시태양에서, 상기 반응은 약  $50^\circ\text{C}$  내지 약  $120^\circ\text{C}$ , 약  $70^\circ\text{C}$  내지 약  $100^\circ\text{C}$ , 또는 약  $80^\circ\text{C}$ 에서 약 10시간 내지 약 20시간, 약 12시간 내지 약 18시간, 또는 약 16시간 동안 수행할 수 있다.

[48] 상기 단계 2에서, 단계 1에서 수득한 화합물을 적절한 아닐린 화합물과 적절한 용매, 예컨대 부탄올(BuOH), ACN, DIEA, 중에서 임의로 농염산 1방울을 적가하여 혼합시켜서 화학식 1의 화합물을 수득할 수 있다. 일 실시태양에서, 상기 반응은 약  $50^\circ\text{C}$  내지 약  $120^\circ\text{C}$ , 약  $70^\circ\text{C}$  내지 약  $100^\circ\text{C}$ , 또는 약  $80^\circ\text{C}$ 에서 약 30분 내지 약 15시간, 약 30분 내지 약 10시간, 약 1시간 내지 약 12시간 동안 수행할 수 있다.

[49] 일 실시태양에서, 화학식 1의 화합물 중  $\text{R}^3$ 가  $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 이고,  $\text{R}^4$ 가 고리 X이고,  $\text{R}^5$ 가 H인 화합물은 하기 반응식 C에 따라서 제조될 수 있다.

[50] [반응식 C]

[51]



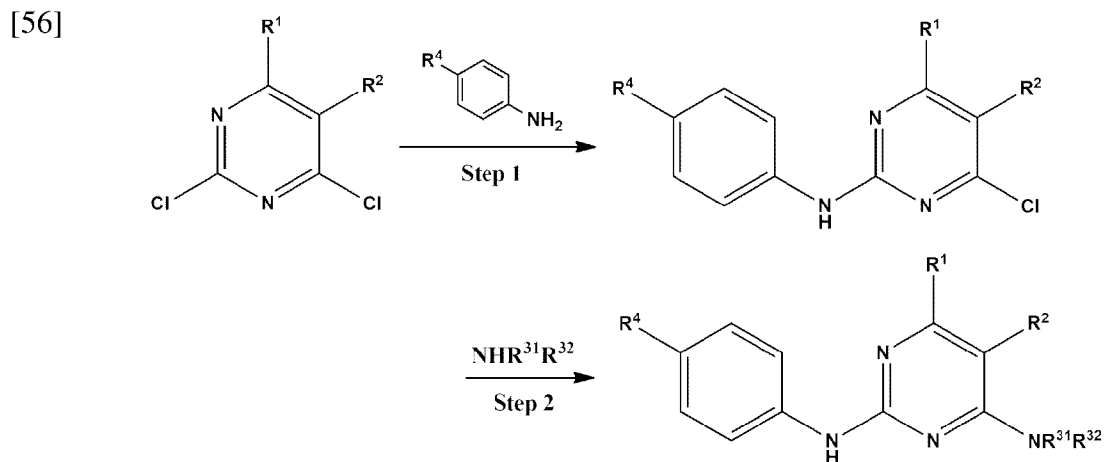
[52] 상기 단계 1에서, 디클로로피리미딘 화합물과 아민 화합물( $\text{NHR}^{31}\text{R}^{32}$ )을 적절한

유기 용매, 예컨대, DIEA (디이소프로필에틸아민), DCM (디클로로메탄), DMF(디메틸포름아미드) 및 ACN(아세토니트릴)으로부터 이루어진 균으로부터 선택된 하나 이상의 유기용매 중에서 반응시킬 수 있다. 단계 1의 반응을 위하여 예컨대, 약 -80°C 내지 약 80°C의 온도에서 예컨대, 약 10분 내지 약 10시간, 바람직하게는 약 15분 내지 약 6시간 동안 교반 혼합할 수 있다.

[53] 상기 단계 2에서, 단계 1에서 수득된 화합물을 고리 X로 치환된 아닐린과 적절한 용매, 예컨대, nBuOH 중에서 임의로 HCl 1방울을 첨가하여 반응시킬 수 있다. 단계 2의 반응을 위하여 예컨대, 약 50°C 내지 약 150°C, 바람직하게는 약 80°C 내지 약 120°C의 온도에서 예컨대, 약 30분 내지 약 10시간, 바람직하게는 약 1시간 내지 약 6시간 동안 교반 혼합할 수 있다.

[54] 대안으로, 화학식 1의 화합물 중 R<sup>3</sup>가 -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>이고, R<sup>4</sup>가 고리 X이고, R<sup>5</sup>가 H인 화합물은 하기 반응식 D에 따라서 제조될 수 있다.

[55] [반응식 D]



[57] 상기 단계 1에서, 디클로로피리딘 화합물을 적절한 유기 용매, 예컨대 디클로로에탄(DCE) 및 t-BuOH에 교반 혼합하고, ZnCl<sub>2</sub>를 첨가한 후, 고리 X로 치환된 아닐린 화합물과 교반 혼합할 수 있다.

[58] 상기 단계 2에서, 단계 1에서 수득된 화합물을 적절한 아민 화합물(NHR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>)과 적절한 유기 용매, 예컨대, DIEA (디이소프로필에틸아민), DCM (디클로로메탄), DMF(디메틸포름아미드) 및 ACN(아세토니트릴)으로부터 이루어진 균으로부터 선택된 하나 이상의 유기용매 중에서 반응시킬 수 있다. 단계 2의 반응을 위하여 예컨대, 약 -80°C 내지 약 80°C의 온도에서 예컨대, 약 10분 내지 약 10시간, 바람직하게는 약 15분 내지 약 6시간 동안 교반 혼합할 수 있다.

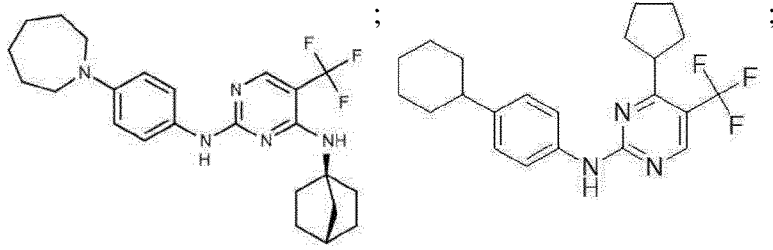
[59] 상기 기술된 화학식 1의 제조방법은 예시적인 것으로서, 최종 화합물을 수득하기 위한 출발 물질의 종류에 따라서 적절한 용매, 촉매, 반응 조건 등을 선택하여 변형할 수 있으며, 이러한 용매, 촉매, 반응 조건 등은 당업자의 기술자에게 널리 알려져 있다.

[60]

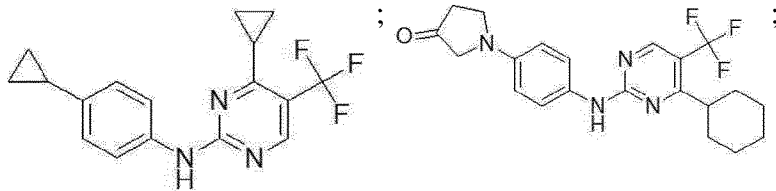
[61] 일 실시태양에서, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화합물로 이루어진

군으로부터 선택될 수 있다:

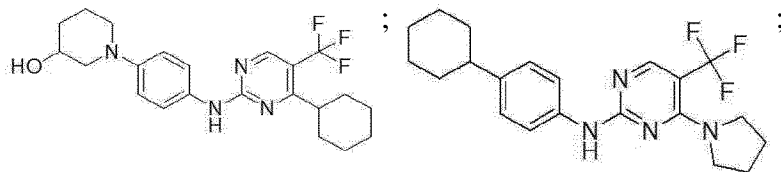
[62]



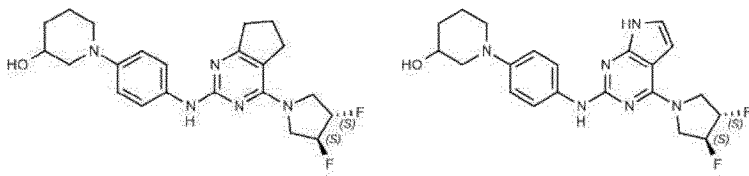
[63]



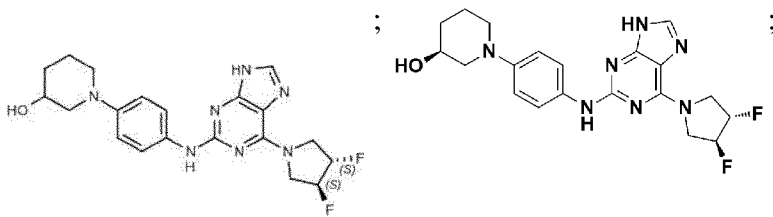
[64]



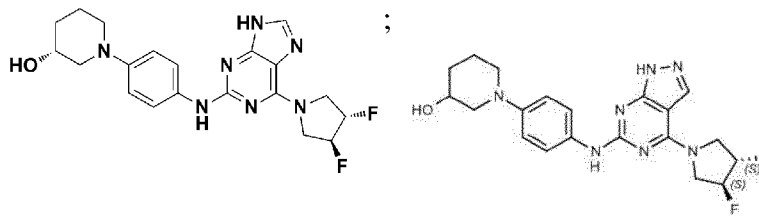
[65]



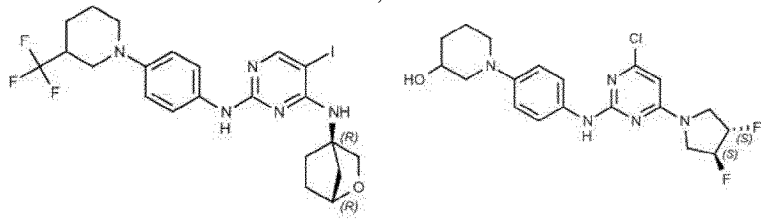
[66]



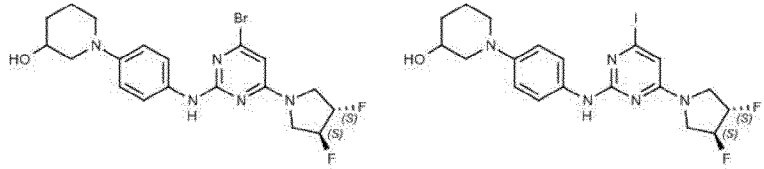
[67]



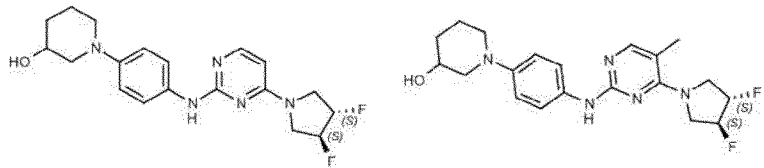
[68]



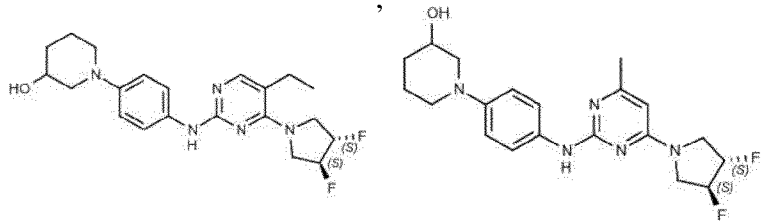
[69]



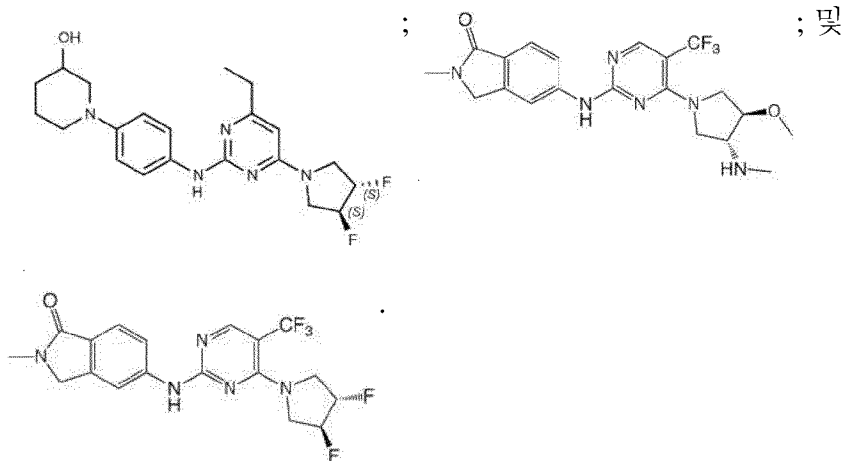
[70]



[71]



[72]



[73]

본 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은 완전 포화된 분지형 또는 비분지형 (또는, 직쇄 또는 선형) 탄화수소를 말한다. 상기 알킬은 치환 또는 비치환된 알킬기일 수 있다. 상기  $C_{1-6}$  알킬은  $C_1$  내지  $C_5$ ,  $C_1$  내지  $C_4$ ,  $C_1$  내지  $C_3$ , 또는  $C_1$  내지  $C_2$ 인 알킬기일 수 있다. 상기 알킬의 비제한적인 예로는 메틸, 에틸, n-프로필,

이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, iso-아밀, 또는 n-헥실일 수 있다.

[74] 용어 "할로젠" 원자는 주기율표의 17족에 속하는 원자를 말한다. 할로젠 원자는 불소, 염소, 브롬, 및 요오드 등을 포함한다.

[75] 용어 "사이클로알킬(cycloalkyl)"은 포화된 모노사이클릭(monocyclic) 탄화수소기를 지칭한다. 상기 사이클로알킬은 3 내지 12, 예컨대 3 내지 10, 3 내지 8, 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸일 수 있다.

[76] 용어 "카보사이클릴"은 포화 또는 부분 불포화된 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭(polycyclic) 탄화수소기를 지칭한다. 본원에서, 상기 카보사이클릴은 상기 사이클로알킬을 포함하는 용어로서 의도된다. 본원에서 용어 "카보사이클릴"은 3 내지 20개, 3 내지 10개, 3 내지 8개, 4 내지 7개, 5 내지 8개, 5개 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화된 탄소 고리를 지칭할 수 있다. 용어 카보사이클릴은 모노-, 바이-, 트리-, 융합된, 브릿지(bridged) 및 스피로(spiro)-고리 시스템 및 이들의 조합을 포함한다. 일 실시태양에서, 바이사이클릭 카보사이클릴은 6개 내지 12개, 6개 내지 10개, 또는 6개 내지 8개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 다른 양태에서, 스피로 카보사이클릴은 5개 내지 12개, 6개 내지 10개, 또는 6개 내지 8개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 모노사이클릭 카보사이클릴의 대표적인 예시는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로부텐일, 사이클로펜틸, 사이클로펜텐일, 사이클로헥실, 사이클로헥센일 등을 포함할 수 있다. 6개 내지 12개의 고리 원자를 갖는 바이사이클릭 카보사이클릴은 [4,3], [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 고리 시스템, 예를 들면 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 및 바이사이클로[3.2.2]노난일과 같은 가교된 바이사이클릭 고리를 포함한다. 스피로 카보사이클릴은 스피로[2.2]펜탄일, 스피로[2.3]헥산일, 스피로[2.4]헵탄일, 스피로[2.5]옥탄일, 스피로[4.5]데칸일 등을 포함할 수 있다.

[77] 용어 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로고리"는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 고리식 탄화수소를 말한다. 헤테로사이클릴 고리기는 하나의 고리기, 두개의 고리기, 또는 세개의 고리기일 수 있다. 상기 두개의 고리기는 스피로 고리기(spiro-ring), 가교된 고리기(bridged-ring), 및 융합 고리기(fused-ring)일 수 있다. 헤테로사이클릴 고리기는 3 내지 20개, 3 내지 12개, 3 내지 10개, 3개 내지 8개, 3개 내지 7개, 4개 내지 7개, 5개 내지 7개, 3개 내지 6개, 4개 내지 6개, 또는 5개 내지 6개의 고리 원자를 함유할 수 있다. 상기 헤테로원자는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있다. 예를 들어, 상기 헤테로원자는 1개 내지 3개의 N, 또는 1개 또는 2개의 N, 1개의 N일 수 있거나, 또는 1개의 O일 수 있다. 상기

- 헤테로원자는 1개 또는 2개의 N일 수 있다. 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리의 비제한적인 예로는, 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아제판 등을 들 수 있다. 가교 또는 스피로 헤테로사이클릭 고리의 비제한적인 예로는 옥사바이사이클로헥산일, 옥사바이사이클로헵탄일, 옥사바이사이클로옥탄일, 옥사스피로헥산일, 옥사스피로헵탄일, 옥사스피로옥탄일, 아자바이사이클로헥산일, 아자바이사이클로헵탄일, 아자바이사이클로옥탄일, 아자스피로헥산일, 아자스피로헵탄일, 아자스피로옥탄일 등을 들 수 있다.
- [78] 용어 "아릴"은 방향족 고리가 하나 이상의 탄소 고리에 융합된 그룹도 포함한다. 상기  $C_6$ - $C_{30}$ 의 아릴기는 예를 들면,  $C_6$  내지  $C_{15}$ , 또는  $C_6$  내지  $C_{10}$ 인 아릴기일 수 있다. 아릴의 비제한적인 예로는, 페닐, 나프틸, 또는 테트라하이드로나프틸 등을 들 수 있다.
- [79] 용어 "헤테로아릴"은 N, O, P 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, 나머지 고리 원자가 탄소인 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 화합물을 의미한다. 상기 헤테로아릴기는 예를 들어 1 내지 3개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 4개 내지 10개, 5개 내지 10개, 4개 내지 7개, 5개 또는 6개의 고리 원자를 포함할 수 있다. 상기 S 또는 N은 산화되어 여러 산화 상태를 가질 수 있다. "헤테로아릴"의 비제한적인 예로는, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티에닐, 퓨릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 또는 1,2,3-옥사디아졸릴 등을 포함한다.
- [80] 용어 "하이드록시(hydroxy)"는 -OH 기능기(수산기)를 말한다.
- [81] 용어 "알콕시(alkoxy)"는 산소 원자에 결합된 알킬을 말한다. 예를 들어,  $C_1$  내지  $C_{20}$ 의 알콕시기는 예를 들면,  $C_2$  내지  $C_{15}$ ,  $C_2$  내지  $C_{10}$ , 또는  $C_2$  내지  $C_5$ 인 알콕시기일 수 있다.  $C_{1-6}$  알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로톡시 등을 포함할 수 있다.
- [82] 용어 "아미노(amino)"기는  $-NH_2$ 기를 말한다.
- [83] 용어 "니트로(nitro)"는  $-NO_2$ 를 말한다.
- [84] 용어 "시아노(cyano)"는  $-CN$ 으로서, 탄소 원자와 질소 원자 사이에 삼중결합으로 이루어진 작용기를 말한다.
- [85] 용어 "옥소(oxo)"는  $=O$ 를 지칭하며, "옥소로 치환된"은 탄소 원자가  $-C(=O)-$ 의 형태로  $=O$  치환기를 갖는 것을 의미한다.
- [86] 상기 "치환 또는 비치환된"의 용어 "치환"은 유기 화합물 중의 하나 이상의 수소 원자를 다른 원자단으로 치환하여 유도체를 형성한 경우 수소 원자 대신에 도입되는 것을 말하고, "치환기"는 도입된 원자단을 말한다. 본원에서 치환기의 한정 없이 용어 "치환" 또는 "치환된"이 사용되는 경우, 치환기는 예를 들면, 할로젠 원자, 할로젠 원자로 치환된  $C_1$  내지  $C_{20}$ 의 알킬기(예:  $CCF_3$ ,  $CHCF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CCl_3$  등),  $C_1$  내지  $C_{20}$ 의 알콕시,  $C_2$  내지  $C_{20}$ 의 알콕시알킬, 하이드록시기, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 아미디노기, 히드라진, 히드라존, 카르복실기나 그의 염, 술폰닐기, 술포모일(sulfamoyl)기, 술폰산기나 그의 염, 인산이나 그의

- 염, 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬기, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알케닐기, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알키닐기, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 헤테로알킬기, C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 아릴기, C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 아릴알킬기, C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 헤테로아릴기, C<sub>7</sub> 내지 C<sub>20</sub> 헤테로아릴알킬기, C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 헤테로아릴옥시기, 및 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 헤테로아릴옥시알킬기 또는 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 헤테로아릴알킬기일 수 있다.
- [87] 예를 들면, 치환기는 할로젠, 옥소, OH, CN, 아미노, 니트로, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠 또는 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로젠으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>2-6</sub> 알콕시알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-(C<sub>1-6</sub> 알킬)-아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기일 수 있다.
- [88] 용어 "입체이성질체"의 "이성질체(isomer)"는 분자식은 같지만 분자 내에 있는 구성 원자의 연결 방식이나 공간 배열이 동일하지 않은 화합물을 말한다. 이성질체는 예를 들면, 구조 이성질체(structural isomers), 및 입체이성질체(stereoisomer)를 포함한다. 상기 입체이성질체는 부분입체 이성질체(diastereomer) 또는 거울상 이성질체(enantiomer)일 수 있다. 거울상이성질체는 왼손과 오른손의 관계처럼 그 거울상과 겹쳐지지 않는 이성질체를 말하고, 광학 이성질체(optical isomer)라고도 한다. 거울상 이성질체는 키랄 중심 탄소에 4개 이상의 치환기가 서로 다른 경우 R(Rectus: 시계방향) 및 S(Sinister: 반시계 방향)로 구분한다. 부분입체이성질체는 거울상 관계가 아닌 입체 이성질체를 말하고, 원자의 공간 배열이 달라 생기는 이성질체이다. 상기 부분입체이성질체는 시스(cis)-트랜스(trans) 이성질체 및 형태이성질체(conformational isomer 또는 conformer)로 나눌 수 있다.
- [89] 용어 "용매화물(solvate)"은 유기 또는 무기 용매에 용매화된 화합물을 말한다. 상기 용매화물은 예를 들어 수화물이다.
- [90] 용어 "염(salt)"은 화합물의 무기 및 유기산 부가염을 말한다. 상기 약학적으로 허용가능한 염은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는 염일 수 있다. 상기 무기산염은 염산염, 브롬산염, 인산염, 황산염, 또는 이황산염일 수 있다. 상기 유기산염은 포름산염, 아세트산염, 프로피온산염, 젯산염, 옥살산염, 주석산염, 말산염, 말레인산염, 구연산염, 푸마르산염, 베실산염, 캄실산염, 에디실염, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산염, 벤조산염, 글루콘산염, 메탄술포산염, 글리콜산염, 숙신산염, 4-톨루엔술포산염, 갈락투론산염, 엠본산염, 글루탐산염, 에탄술포산염, 벤젠술포산염, p-톨루엔술포산염, 또는 아스파르트산염일 수 있다. 상기 금속염은 칼슘염, 나트륨염, 마그네슘염, 스트론튬염, 또는 칼륨염일 수 있다.
- [91] 상기 화학식 1의 화합물은 LRRK2(Leucine-rich repeat kinase 2) 저해제일 수 있다. 상기 LRRK2는 류신-풍부 반복 키나제 패밀리(leucine-rich repeat kinase family)에 속하는 단백질일 수 있다. 상기 LRRK2는 AURA17, DARDARIN, PARK8, RIPK7, 또는 ROCO2로도 불릴 수 있다. 상기 LRRK2는 Uniprot No.

Q5S007의 아미노산 서열을 포함하는 단백질일 수 있다. 상기 LRRK2는 Gly2019Ser 돌연변이를 포함할 수 있다.

[92]

[93] 본 발명의 다른 양상은 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병(disease) 또는 질환(condition)을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[94]

상기 화학식 1의 화합물, 입체이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염, 및 LRRK2는 전술한 바와 같다.

[95]

LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환은 퇴행성 신경질환일 수 있다. 용어 "퇴행성 신경질환(neurodegenerative disease)"은 신경계의 퇴행성 변화와 관련된 모든 질환을 지칭하며, 구체적으로 뇌의 퇴행성 변화와 관련된 퇴행성 뇌질환을 지칭할 수 있다. 상기 퇴행성 뇌질환은 파킨슨병(Parkinson's disease), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 헌팅턴병(Huntington's disease), 경도인지장애(mild cognitive impairment), 아밀로이드증(amyloidosis), 다계통위축증(Multiple system atrophy), 다발성경화증(multiple sclerosis), 타우병증(tauopathies), 픽병(Pick's disease), 노인성 치매, 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 척수소뇌성 운동실조증(Spinocerebellar Atrophy), 뚜렛 증후군(Tourette's Syndrome), 프리드리히 보행실조(Friedrich's Ataxia), 마차도-조셉 병(Machado-Joseph's disease), 루이 소체 치매(Lewy Body Dementia), 근육긴장이상(Dystonia), 진행성 핵상 마비(Progressive Supranuclear Palsy) 및 전두측두엽 치매(Frontotemporal Dementia)로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[96]

또한, LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환은 운동이상증; 중추신경계 장애; 암, 예를 들어, 신장암, 유방암, 전립선암, 혈액암, 폐암, 급성 골수성 백혈병 또는 다발성 골수증; 염증성 질환, 예를 들어, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 근위축성 측삭 경화증, 나병, 염증성 장질환(Inflammatory Bowel Disease), 결핵 등을 포함할 수 있다.

[97]

상기 약학적 조성물은 퇴행성 뇌질환 예방, 치료, 또는 개선 활성을 갖는 공지의 유효 성분을 더 포함할 수 있다. 퇴행성 뇌질환 예방, 치료, 또는 개선 활성을 갖는 공지의 유효 성분은 레보도파(levodopa), 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제(Catechol-O-methyltransferase: COMT) 저해제, 도파민 작용제, MAO-B(monoamine oxidase B) 저해제, 아만타딘, 항콜린제, 아세틸콜린에스터라제(acetylcholinesterase) 저해제 또는 NMDA 수용체 길항제(N-Methyl-D-aspartate receptor antagonist)일 수 있다. COMT 저해제는 오피카폰(opicapone), 엔타카폰(entacapone) 및 톨카폰(tolcapone)일 수 있다. 도파민 작용제는 브로모크립틴(bromocriptine), 페르골리드( pergolide), 프라미펙솔(pramipexole), 로피니롤(ropinirole), 피리베딜(piribedil),



카베르골린(cabergoline), 아포모르핀(apomorphine) 및 리수리드(lisuride)일 수 있다. MAO-B 저해제는 사핀아미드(safinamide), 세레길린(selegiline), 및 라사길린(rasagiline)이다. 아세틸콜린에스터라제 저해제는 타크린(tacrine), 리바스티그민(rivastigmine), 갈란타민(galantamine) 및 도네페질(donepezil)일 수 있다. NMDA 수용체 길항제는 메만틴(memantine)일 수 있다. 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 유도체, 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염과 상기 공지의 유효 성분은 동시 또는 순차 투여를 위한 단일 또는 개별 조성물일 수 있다.

- [98] 용어 "예방"은 상기 약학적 조성물의 투여에 의해 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환의 발생을 억제하거나 그의 발병을 지연시키는 모든 행위를 말한다. 용어 "치료"는 상기 약학적 조성물의 투여에 의해 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 말한다.
- [99] 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 상기 담체는 부형제, 희석제 또는 보조제를 포함하는 의미로 사용된다. 상기 담체는 예를 들면, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리트리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알기네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 생리식염수, PBS와 같은 완충액, 메틸하이드록시 벤조에이트, 프로필하이드록시 벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 및 미네랄 오일로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다. 상기 조성물은 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 풍미제, 유화제, 보존제, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [100] 상기 약학적 조성물은 통상의 방법에 따라 임의의 제형으로 준비될 수 있다. 상기 조성물은 예를 들면, 경구 투여 제형(예를 들면, 분말, 정제, 캡슐, 시럽, 알약, 또는 과립), 또는 비경구 제형(예를 들면, 주사제)으로 제형화될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 전신 제형, 또는 국부 제형으로 제조될 수 있다.
- [101] 상기 약학적 조성물에 있어서, 경구 투여를 위한 고형 제제는 정제, 환제, 산제, 과립제, 또는 캡슐제일 수 있다. 상기 고형 제제는 부형제를 더 포함할 수 있다. 부형제는 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose), 락토오스(lactose), 또는 젤라틴일 수 있다. 또한, 상기 고형 제제는 마그네슘 스테아레이트, 또는 탈크와 같은 윤활제를 더 포함할 수 있다. 상기 약학적 조성물에 있어서, 경구를 위한 액상 제제는 현탁제, 내용액제, 유제, 또는 시럽제일 수 있다. 상기 액상 제제는 물, 또는 리퀴드 파라핀을 포함할 수 있다. 상기 액상 제제는 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 또는 보존제를 포함할 수 있다. 상기 약학적 조성물에 있어서, 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 또는 및 좌제일 수 있다. 비수성용제 또는 현탁제는 식물성 기름 또는 에스테르를 포함할 수 있다. 식물성 기름은 예를 들면, 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜,

또는 올리브 오일일 수 있다. 에스테르는 예를 들면 에틸올레이트일 수 있다. 좌제의 기재는 위텡솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 또는 글리세로젤라틴일 수 있다.

- [102] 상기 약학적 조성물은 일 양상에 따른 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 상기 약학적 조성물의 유효 성분으로 포함한다. "유효 성분"은 약리학적 활성(예를 들면, 퇴행성 뇌질환 치료)을 달성하기 위해 사용되는 생리활성 물질을 말한다.
- [103] 상기 약학적 조성물은 일 양상에 따른 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 유효한 양으로 포함할 수 있다. 용어 "유효한 양"은 예방 또는 치료를 필요로 하는 개체에게 투여되는 경우 질병 또는 질환의 예방 또는 치료의 효과를 나타내기에 충분한 양을 말한다. 상기 유효한 양은 당업자가 선택되는 세포 또는 개체에 따라 적절하게 선택할 수 있다. 상기 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 개체의 상태 및 체중, 질병 또는 질환의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 상기 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들면, 약 0.0001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 양을 1일 1회 내지 24회, 2일 내지 1주에 1 내지 7회, 또는 1개월 내지 12개월에 1 내지 24회로 나누어 투여할 수 있다. 상기 약학적 조성물에서 상기 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은 전체 조성물 총 중량에 대하여 약 0.0001 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 1 중량%로 포함될 수 있다.
- [104] 투여 방법은 경구, 또는 비경구 투여일 수 있다. 투여 방법은 예를 들어, 경구, 경피, 피하, 직장, 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 흉골내, 국소, 코안(intranasal), 기관내(intratracheal), 또는 피내 경로일 수 있다. 상기 조성물은 전신적으로 또는 국부적으로 투여될 수 있고, 단독으로 또는 다른 약학적 활성 화합물과 함께 투여될 수 있다.
- [105]
- [106] 본 발명의 다른 양상은 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [107] 상기 화학식 1의 화합물, 입체이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염, LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병, 예방, 및 치료는 전술한 바와 같다.
- [108] 상기 개체는 포유동물, 예를 들면, 인간, 마우스, 래트, 소, 말, 돼지, 개, 원숭이, 양, 염소, 유인원, 또는 고양이일 수 있다. 상기 개체는 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병과 연관된 증상을 앓고 있거나, 앓을 가능성이 큰 개체일 수 있다.
- [109] 상기 방법은 상기 개체에 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는

질환을 예방 또는 치료하는 효과의 공지의 유효 성분을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 공지의 유효 성분은 일 양상에 따른 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염과 동시, 개별, 또는 순차로 상기 개체에 투여될 수 있다.

- [110] 투여 방법은 경구, 또는 비경구 투여일 수 있다. 투여 방법은 예를 들어, 경구, 경피, 피하, 직장, 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 흉골내, 국소, 코안(intranasal), 기관내(intratracheal), 또는 피내 경로일 수 있다. 상기 약학적 조성물은 전신적으로 또는 국부적으로 투여될 수 있고, 단독으로 또는 다른 약학적 활성 화합물과 함께 투여될 수 있다.
- [111] 상기 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병 또는 질환의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 상기 투여량은 예를 들어, 성인 기준으로 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg의 범위 내 일 수 있다. 상기 투여는 1일 1회, 1일 다회, 또는 1주일에 1회, 2주일에 1회, 3주일에 1회, 또는 4주일에 1회 내지 1년에 1회 투여될 수 있다.

[112]

- [113] 본 발명의 다른 양상은 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환을 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

- [114] 본 발명의 다른 양상은 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환을 예방 또는 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한, 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

- [115] 상기 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환, 예방, 치료, 화학식 1의 화합물, 입체이성질체, 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 염은 전술한 바와 같다.

### 발명의 효과

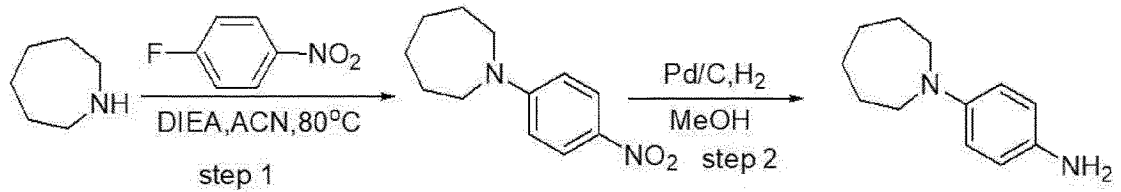
- [116] 본 발명에 따른 화학식 1의 피리미딘 화합물은 LRRK2 저해 활성이 우수하여 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병(예컨대, 파킨슨병)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 및 이를 이용한 질병 또는 질환의 치료 및 예방 방법에 효과적으로 사용될 수 있다.

### 발명의 실시를 위한 형태

- [117] 이하 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

- [118] 제조예 1: 4-(아제판-1-일)아닐린

[119]



[120] 단계 1: 1-(4-니트로페닐)아제판의 합성

[121] ACN (10 mL) 중에 4-플루오로니트로벤젠 (1.00g, 7.08 mmol, 1.00당량) 및 헥사메틸렌이민 (1.00g, 10.63 mmol, 1.50당량)을 교반 혼합하고, DIEA (2.70g, 21.26 mmol, 3.00당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하고, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 감압 농축시키고, 잔사를 PE/EtOAc (10:1)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-니트로페닐)아제판 (1g, 57.65%)을 황색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.11 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.62-3.53 (m, 4H), 1.91-1.76 (m, 4H), 1.67-1.51 (m, 4H); MS m/z: 221 [M+H]<sup>+</sup>.

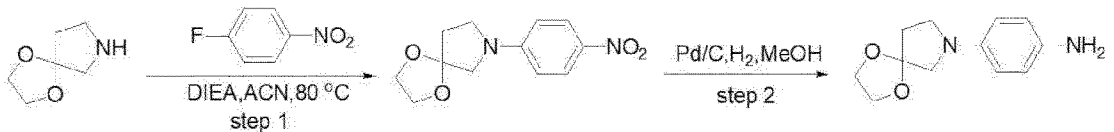
[122] 단계 2: 4-(아제판-1-일)아닐린의 합성

[123] MeOH (15 mL) 중에 1-(4-니트로페닐)아제판 (1.00g, 4.540 mmol, 1.00당량) 및 Pd/C (300 mg, 10%)를 교반 혼합하고, 수소 대기하에 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH (3×30 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 농축시키고, 잔사를 PE/EtOAc (1:1)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(아제판-1-일)아닐린 (700 mg, 72.93%)을 흑색 오일로 수득하였다. MS m/z: 191 [M+H]<sup>+</sup>.

[124]

[125] 제조예 2: 4-[1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-일]아닐린

[126]



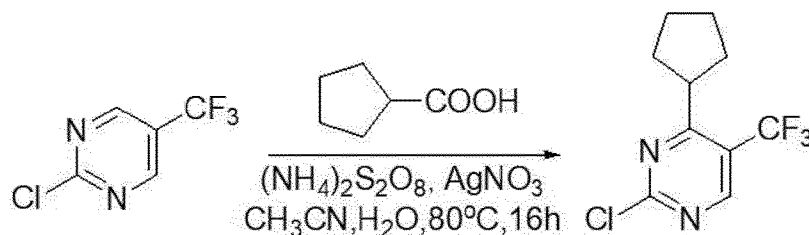
[127]

제조예 1의 단계 1에서 헥사메틸렌이민 대신에 1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난을 사용한 것을 제외하고, 제조예 1과 동일한 방법으로 4-[1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-일]아닐린 (77.52%)을 갈색 고체로 수득하였다. MS m/z: 221 [M+H]<sup>+</sup>.

[128]

[129] 제조예 3: 2-클로로-4-사이클로펜틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘

[130]

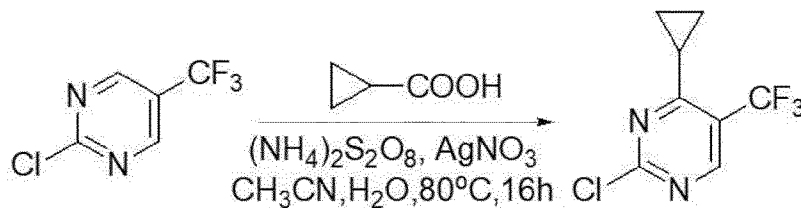


[131] ACN (7 mL) 및 H<sub>2</sub>O (7 mL) 중에 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (1.00g, 5.47 mmol, 1.00당량) 및 사이클로펜탄카르복실산 (750 mg, 6.57 mmol, 1.20당량)을 교반 혼합하고, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1.00g, 4.38 mmol, 0.80당량) 및 AgNO<sub>3</sub> (148 mg, 0.87 mmol, 0.16당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 부분적으로 감압 농축하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×300 mL)로 추출하여 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 농축하였다. 잔사를 PE/EtOAc (10:1)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-클로로-4-사이클로펜틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (600 mg, 37.58%)을 황백색(off-white) 오일로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 3.53-3.36 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 4H), 1.84-1.67 (m, 2H); MS m/z: 251 [M+H]<sup>+</sup>.

[132]

[133] 제조예 4: 2-클로로-4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘

[134]

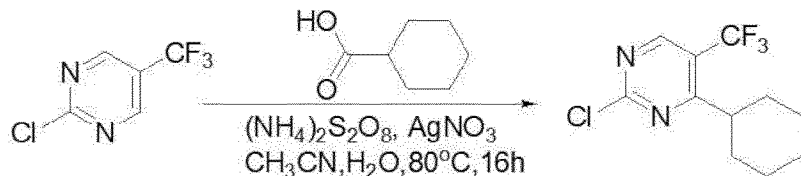


[135] 제조예 3에서 사이클로펜탄카르복실산 대신에 사이클로프로판카르복실산을 사용한 것을 제외하고, 제조예 3과 동일한 방법으로 2-클로로-4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (16.40%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 8.95 (s, 1H), 2.33-2.18 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H); MS m/z: 223 [M+H]<sup>+</sup>.

[136]

[137] 제조예 5: 2-클로로-4-사이클로헥실-5-(트리플루오로메틸)피리미딘

[138]

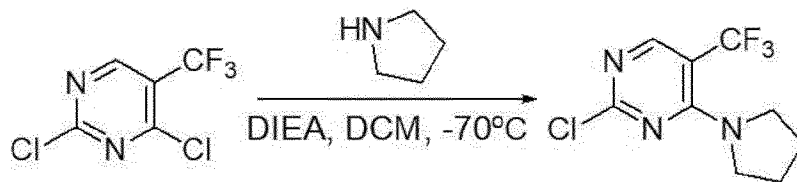


[139] 제조예 3에서 사이클로펜탄카르복실산 대신에 사이클로헥산카르복실산을 사용한 것을 제외하고, 제조예 3과 동일한 방법으로 2-클로로-4-사이클로헥실-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (47.58%)을 무색 오일로 수득하였다. MS m/z: 265/267 [M+H]<sup>+</sup>.

[140]

[141] 제조예 6: 2-클로로-4-(피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘

[142]

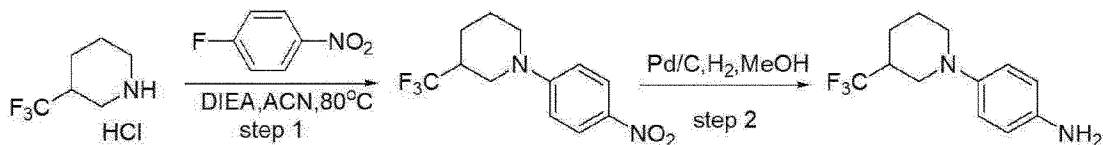


[143] DCM (5 mM) 중에 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (300 mg, 1.38 mmol, 1.00당량)을 교반 혼합하고, DCM (5 mM) 중의 피롤리딘 (98 mg, 1.38 mmol, 1.00당량) 및 DIEA (536 mg, 4.14 mmol, 3.00당량)를 질소 대기하에 -70°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 -70°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온한 다음 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/PE (1/2)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-클로로-4-(피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (150 mg, 41%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 8.51 (s, 1H), 3.57 (s, 4H), 1.95-1.88 (m, 4H); MS m/z: 252/254 [M+H]<sup>+</sup>.

[144]

[145] 제조예 7: 4-[3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]아닐린

[146]



[147] 단계 1: 1-(4-니트로페닐)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘

[148] ACN (10 mL) 중에 3-(트리플루오로메틸)피페리딘; 메틸 클로라이드 (1.00g, 4.91 mmol, 1.00당량) 및 4-플루오로니트로벤젠 (1.10g, 7.79 mmol, 1.59당량)을 교반하여 혼합하고 DIEA (2.0g, 15.47 mmol, 3.15당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 80°C에서 3시간 동안 교반하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc (1:1)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-니트로페닐)-3-(트리플루오로메틸)피페리딘 (1.2g, 82.86%)을 연황색 고체로 수득하였다. MS m/z: 275 [M+H]<sup>+</sup>.

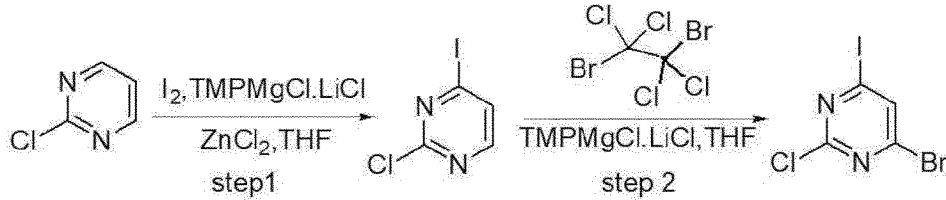
[149] 단계 2: 4-[3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]아닐린

[150] 단계 1에서 수득된 화합물 (1.20g, 4.376 mmol, 1.00당량) 및 Pd/C (300 mg, 10%)을 MeOH (10mL) 중에서 수소 대기하(3기압)에 25°C에서 1시간 동안 교반하여 혼합하였다. 고체를 여과해 내고 여액을 감압 농축하여 4-[3-(트리플루오로메틸) 피페리딘-1-일]아닐린 (1g, 84.21%)을 갈색 고체로 수득하였다. MS m/z: 245[M+H]<sup>+</sup>.

[151]

[152] 제조예 8: 4-브로모-2-클로로-6-요오도피리미딘

[153]



[154] 단계 1: 2-클로로-4-요오도피리미딘의 합성

[155] 2-클로로-피리미딘 (2.00 g, 17.46 mmol, 1.00당량)을 THF (15 mL) 중에 교반하여 혼합하고, TMPMgCl.LiCl (THF 중의 1.1M)(17.50 mL, 19.21 mmol, 1.10당량)을 질소 대기하에 -60°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 -60°C에서 2시간 동안 교반하고, ZnCl<sub>2</sub> (THF 중의 1.0 M)(19.21 mL, 19.21 mmol, 1.10당량)를 -60°C에서 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음, 생성된 혼합물에 건조 THF (15 mL)에 용해된 I<sub>2</sub> (6.65g, 26.19 mmol, 1.50당량)를 적가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 수용액 (100 mL) 및 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 포화 수용액 (60 mL)로 실온에서 쿼칭(quenching)시키고, 혼합물을 물에 붓고 에테르 (5 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 모아서 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고 감압 농축시켰다. 조 생성물을 PE/EtOAc (10:1)로 용출시키고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-클로로-4-요오도피리미딘 (1.0g, 19.1%)을 황색 오일로서 수득하였다; MS m/z: 241/243[M+H]<sup>+</sup>.

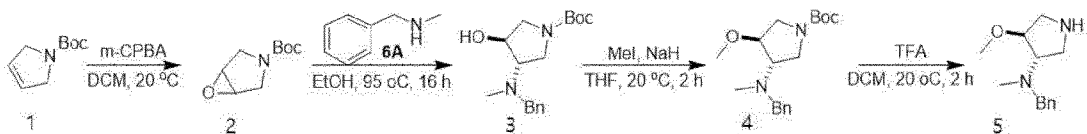
[156] 단계 2: 4-브로모-2-클로로-6-요오도피리미딘의 합성

[157] 단계 1에서 수득된 화합물 (900 mg, 3.74 mmol, 1.00당량)을 THF (10 mL) 중에 교반하여 혼합하고, TMPMgCl.LiCl (THF 중의 1.1M)(5.0 mL, 5.49 mmol, 1.47당량)을 질소 대기하에 -60°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 -60°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 생성된 혼합물에 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄 (1.82g, 5.61 mmol, 1.50당량)을 -78°C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 -65°C로 가온하고 질소 대기하에 -65°C에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 농축시켰다. 조 생성물을 PE/EtOAc (5:1)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-브로모-2-클로로-6-요오도피리미딘 (900 mg, 60.2%)을 황색 고체로 수득하였다. MS m/z: 319/321/323[M+H]<sup>+</sup>.

[158]

[159] 제조예 9:(3S,4S)-N-벤질-4-메톡시-N-메틸피롤리딘-3-아민(화합물 5)

[160]



[161] 단계 1: 화합물 2의 합성

[162] DCM(50 mL) 중 화합물 1(2 g, 11.82 mmol, 1 당량)의 혼합물에 m-CPBA(3.60 g,

17.73 mmol, 85% 순도, 1.5 당량)을 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물에  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  포화 수용액 (30 mL)을 첨가하고 20°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응은 요오드화 칼륨-녹말 시험 종이를 확인하여 m-CPBA가 분해되었는지 확인하였다. 그렇지 않은 경우, 시험 종이가 파란색으로 변하지 않을 때까지  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  수용액을 첨가하는 과정을 반복하고 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mLx3)로 추출하였다. 유기층을 모아서 염수로 세척(50mLx3)하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후 여과하였다. 여과물은 진공에서 농축시켜 잔사를 얻고, 컬럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 내지 5/1)로 정제하여 화합물 2(1.85 g, 84.5%)을 황색 오일로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.77 - 3.63 (m, 2 H), 3.59 (d, J = 3.6 Hz, 2 H), 3.24 (dd, J = 12.8, 4.8 Hz, 2 H), 1.37 (s, 9 H).

[163] 단계 2: 화합물 3의 합성

[164] 화합물 2(1.8 g, 9.72 mmol, 1 당량)에 EtOH(25 mL) 중 화합물 6A(1.77 g, 14.58 mmol, 1.88 mL, 1.5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 95°C로 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 내지 1/1)로 정제하여 화합물 3(1.3 g, 43.7% 수율)을 광학 이성질체의 혼합물로서 황색 오일의 형태로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.28 - 7.37 (m, 5 H), 4.33 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.73 (s, 1 H), 3.66 - 3.52 (m, 3 H), 3.34 (br s, 1 H), 3.25 - 3.13 (m, 1 H), 3.09 (br s, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H); LCMS: Rt = 0.977 분, MS (ESI) m/z = 307.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[165] 단계 3: 화합물 4의 합성

[166] 상기 단계 2에서 수득된 광학 이성질체 혼합물(1.1 g, 3.59 mmol, 1 당량)을 THF(15 mL) 중에 혼합하고 NaH(215.38 mg, 5.39 mmol, 60% 순도, 1.5 당량)를 0°C에서 가하고 20분 동안 교반하였다. 그 후 MeI(2.32 g, 16.35 mmol, 1.02 mL, 4.55 당량)을 0°C에서 혼합물에 첨가한 후 20°C로 가온하고 2 시간 동안 교반하였다. 반응은 무수  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 퀀칭하고, 수성 상(aqueous phase)을 에틸 아세테이트(50 mLx3)로 추출하였다. 유기상을 모아서 염수(50 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 진공에서 여과 및 농축시켜 화합물 4(700 mg, 60.9%)를 광학 이성질체의 혼합물로서 황색 오일의 형태로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.16 (br d, J = 4.0 Hz, 3 H), 7.12 - 7.07 (m, 2 H), 3.96 - 3.57 (m, 2 H), 3.23 - 3.56 (m, 4 H), 3.19 (s, 3 H), 3.15 - 2.87 (m, 2 H), 2.05 (br s, 3 H), 1.30 (s, 9 H); LCMS: RT = 0.773 min, MS (ESI) m/z = 321.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[167] 단계 4: 화합물 5((3R,4R)-N-벤질-4-메톡시-N-메틸피롤리딘-3-아민)의 합성

[168] 상기 단계 3에서 수득된 광학 이성질체 혼합물(500 mg, 1.56 mmol, 1 당량)을 DCM(6 mL) 중에 혼합하고 TFA(2.31 g, 20.29 mmol, 1.50 mL, 13 당량)을 0°C에서 한번에 가하였다. 혼합물을 0°C에서 3분 동안 교반한 후, 20°C로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 감압하에서 농축시켜 용매를 제거하고 화합물 5(520 mg, 99.67%, TFA 염)를 광학 이성질체의 혼합물로서 황색 오일의 형태로



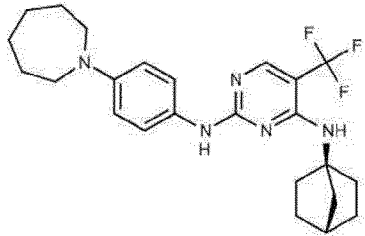
수득하였다. LCMS: RT = 0.597 min, MS (ESI) m/z = 221.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[169]

[170] 실시예 1:

**N2-[4-(아제판-1-일)페닐]-N4-[(1R,4R)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일]-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민**

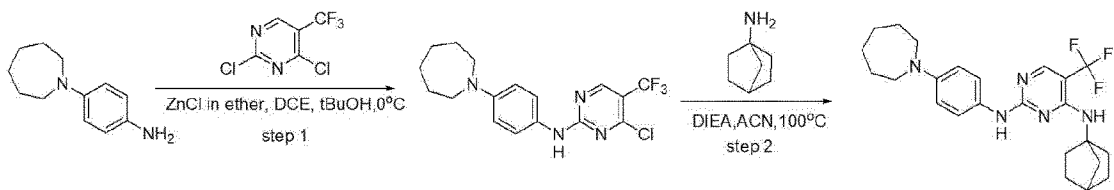
[171]



[172] 실시예 1의 화합물을 하기 반응식 1에 따라서 합성하였다.

[173] [반응식 1]

[174]



[175] 단계 1:

**N-[4-(아제판-1-일)페닐]-4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민의 합성**

[176] DCE : tBuOH (1:1) (3.00 mL) 중에 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (100 mg, 0.46 mmol, 1.00당량)을 교반 혼합하고, 디에틸에테르 (1 mL, 1.00 mmol, 2.17당량) 중의 ZnCl<sub>2</sub> (1M)를 질소 대기하에 0°C에서 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 제조예 1의 화합물 (96.47 mg, 0.507 mmol, 1.10당량)을 첨가한 다음 DCE : tBuOH (1:1) (3.00 mL) 중의 TEA (51 mg, 0.50 mmol, 1.10당량) 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 농축시키고, 잔사를 PE/EtOAc (10:1)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여

N-[4-(아제판-1-일)페닐]-4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (100 mg, 52.66%)을 황색 고체로 수득하였다. MS m/z: 371/373 [M+H]<sup>+</sup>.

[177] 단계 2:

**N2-[4-(아제판-1-일)페닐]-N4-[(1R,4R)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일]-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민의 합성**

[178] ACN (3.00 mL) 중에

N-[4-(아제판-1-일)페닐]-4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (100 mg, 0.27 mmol, 1.00당량) 및 바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-아민 (32 mg, 0.29 mmol, 1.10당량)을 교반 혼합하고, DIEA (139 mg, 1.07 mmol, 4.00당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하고, 혼합물을 실온으로

냉각시켰다. 혼합물을 PE/EtOAc (5:1)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 조 생성물을 하기 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, Xselect CSH OBD 컬럼 30×150 mm, 5 μm, n; 이동상, 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) 및 ACN (80% Phase B, 8분에 90%까지); 검출기, UV 254 nm. 수집된 분획을 동결건조하여

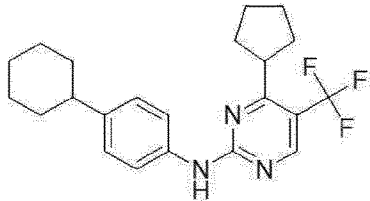
N2-[4-(아제판-1-일)페닐]-N4-[(1R,4R)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일]-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민 (실시예 1의 화합물; 11 mg, 9.56%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.05 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.19 (br s, 2H), 6.60 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.92 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.82-1.55 (m, 12H), 1.50-1.44 (m, 4H), 1.38-1.27 (m, 2H); MS m/z: 446 [M+H]<sup>+</sup>.

[179]

[180] 실시예 2:

N-(4-사이클로헥실페닐)-4-사이클로펜틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[181]



[182] BuOH (2 mL) 및 농염산 (1 방울) 중에 제조예 3의 화합물 (100 mg, 0.39 mmol, 1.00당량) 및 4-사이클로헥실-벤젠아민 (69 mg, 0.39 mmol, 1.00당량)을 80°C에서 1시간 동안 교반 혼합하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 조 생성물을 PE/EtOAc (10:1)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 조 생성물을 하기 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, Xselect CSH OBD 컬럼 30×150 mm, 5 μm; 이동상, 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) 및 ACN (80% Phase B, 10분에 90%까지); 검출기, UV 254 nm. 수집된 분획을 동결건조하여

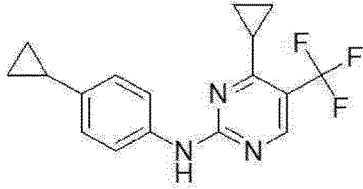
N-(4-사이클로헥실페닐)-4-사이클로펜틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (실시예 2의 화합물; 9.7 mg, 6.22%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.03 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.07-1.67 (m, 13H), 1.55-1.15 (m, 5H); MS m/z: 390 [M+H]<sup>+</sup>.

[183]

[184] 실시예 3:

4-사이클로프로필-N-(4-사이클로프로필페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[185]



[186] ACN (5 mL) 중에 제조예 4의 화합물 (330 mg, 1.48 mmol, 1.00당량) 및 4-사이클로프로필아닐린 (237 mg, 1.78 mmol, 1.20당량)을 교반 혼합하고, DIEA (574 mg, 4.44 mmol, 3.00당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 80°C에서 12시간 동안 교반하고, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 DCM/MeOH (10:1)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 하기 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30×150 mm, 5 μm; 이동상, 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub> HCO<sub>3</sub> + 0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) 및 ACN (70% Phase B, 10분에 90%까지); 검출기, UV 254/220 nm. 수집된 분획을 동결건조하여 4-사이클로프로필-N-(4-사이클로프로필페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (실시예 3의 화합물; 8.4 mg, 1.77%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 9.91 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.25-0.98 (m, 4H), 0.98-0.75 (m, 2H), 0.70-0.50 (m, 2H); MS m/z: 320 [M+H]<sup>+</sup>.

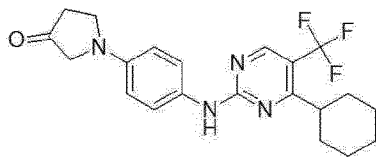
[187]

[188]

실시예 4:

**1-(4-{[4-사이클로헥실-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아미노}페닐)피롤리딘-3-온**

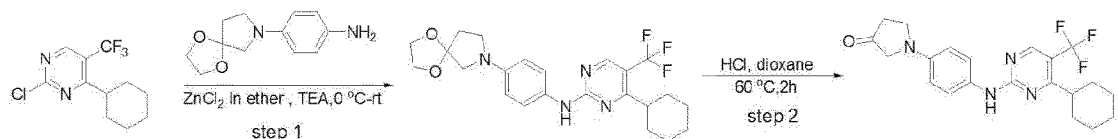
[189]



[190] 실시예 4의 화합물을 하기 반응식 2에 따라서 합성하였다.

[191] [반응식 2]

[192]



[193] 단계 1:

**4-사이클로헥실-N-(4-[1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-일]페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민의 합성**

[194] DCE (8 mL) 및 t-BuOH (8 mL) 중에 제조예 5의 화합물 (200 mg, 0.75 mmol, 1.00당량)을 교반 혼합하고, Et<sub>2</sub>O (2.26 mL, 2.26 mmol, 3.00당량) 중의 ZnCl<sub>2</sub> (1M)를 질소 대기하에 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에

0°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응물에 제조예 2의 화합물 (183 mg, 0.83 mmol, 1.10당량) 및 TEA (84 mg, 0.83 mmol, 1.10당량)를 질소 대기하에 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 PE/EtOAc (2:1)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-사이클로헥실-N-(4-[1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-일]페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (120 mg, 32.93%)을 담황색 고체로 수득하였다. MS m/z: 449 [M+H]<sup>+</sup>.

[195] 단계 2:

1-(4-{[4-사이클로헥실-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아미노}페닐)피롤리딘-3-온의 합성

[196] HCl (1 mL) 및 1,4-디옥산 (3 mL) 중에

4-사이클로헥실-N-(4-[1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-일]페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (100 mg, 0.22 mmol, 1.00당량) 용액을 질소 대기하에 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 하기 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, Xselect CSH OBD 컬럼 30×150 mm, 5 μm, n; 이동상, 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) 및 ACN (Phase B 65%, 7분에 85%까지); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 분획을 동결건조하여

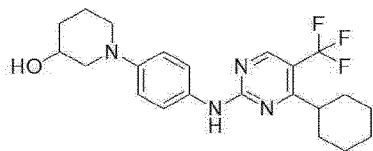
1-(4-{[4-사이클로헥실-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아미노}페닐)피롤리딘-3-온 (실시에 4의 화합물; 8.5 mg, 9.41%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.86 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.65-3.56 (m, 3H), 2.77-2.64 (m, 3H), 1.84-1.64 (m, 7H), 1.36-1.1.25 (m, 3H); MS m/z: 405 [M+H]<sup>+</sup>.

[197]

[198] 실시예 5:

1-(4-{[4-사이클로헥실-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아미노}페닐)피페리딘-3-올

[199]



[200] 제조예 5의 화합물 및 1-(4-아미노페닐)피페리딘-3-올을 출발물질로 하여 실시예 2와 동일한 방법으로

1-(4-{[4-사이클로헥실-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아미노}페닐)피페리딘-3-올 (실시에 5의 화합물; 5.2 mg, 8.12%)을 황백색 고체로 수득하였다.!

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.90 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.64-3.52 (m, 2H), 3.43-3.39

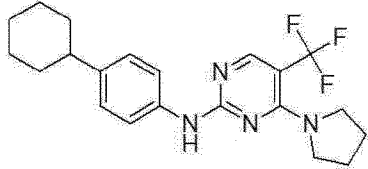
(m, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 1.89-1.50 (m, 10 H), 1.47-1.18 (m, 4H); MS m/z: 421 [M+H]<sup>+</sup>.

[201]

[202] 실시예 6:

**N-(4-사이클로헥실페닐)-4-(피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민**

[203]



[204] 실시예 2에서 제조예 3의 화합물 대신에 제조예 6의 화합물을 사용한 것을 제외하고, 실시예 2와 동일한 방법으로

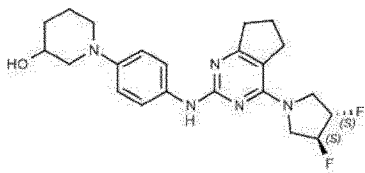
**N-(4-사이클로헥실페닐)-4-(피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민** (실시예 6의 화합물; 7%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 9.52 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.59 (s, 4H), 2.44-2.39 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 4H), 1.90-1.67 (m, 5H), 1.41-1.33 (m, 4H), 1.29-1.25 (m, 1H); MS m/z: 391 [M+H]<sup>+</sup>.

[205]

[206] 실시예 7:

**1-[4-({4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-5H,6H,7H-사이클로펜타[d]피리미딘-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올**

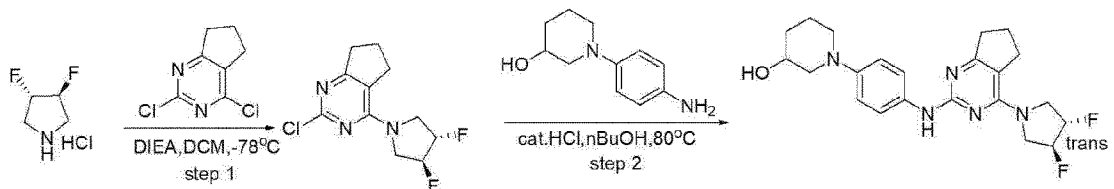
[207]



[208] 실시예 7의 화합물을 하기 반응식 3에 따라서 제조하였다.

[209] [반응식 3]

[210]



[211] 단계 1:

**(3S,4S)-1-[2-클로로-5H,6H,7H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일]-3,4-디플루오로피롤리딘의 합성**

[212] DCM (5 mL) 중에 (3S, 4S)-3,4-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드 (60

mg, 0.42 mmol, 1.00당량)을 교반하여 혼합하고, DCM (2 mL) 중의 2,4-디클로로-5H, 6H, 7H-사이클로펜타[d]피리미딘 (94 mg, 0.502 mmol, 1.20당량) 및 DCM (1 mL) 중 DIEA (162 mg, 1.25 mmol, 3.00당량)를 질소 대기하에 -78 °C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 -78°C에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 생성된 혼합물을 감압 농축시켰다. 조 생성물을 PE/EtOAc (1:10)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여

(3S,4S)-1-[2-클로로-5H,6H,7H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일]-3,4-디플루오로피롤리딘 (70 mg, 64.50%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 6.53 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.25-3.75 (m, 4H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H); MS m/z: 260/262 [M+H]<sup>+</sup>.

[213] 단계 2:

**1-[4-([4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-5H,6H,7H-사이클로펜타[d]피리미딘-2-일]아미노)페닐]피페리딘-3-올의 합성**

[214] 제조예 7의 단계 1에서 3-(트리플루오로메틸)피페리딘 대신에 3-하이드록시피페리딘을 사용하여 제조예 7과 동일한 방법으로 제조한 1-(4-아미노페닐)피페리딘-3-올 (62 mg, 0.32 mmol, 1.20당량)과 단계 1에서 수득된 화합물 (70 mg, 0.27 mmol, 1.00 당량)을 n-BuOH (2mL) 중에서 교반 혼합하고 HCl (1방울)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM/MeOH (10:1)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 하기 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, X Bridge Prep 페닐 OBD 컬럼, 19 x 250 mm, 5μm; 이동상, 물 (10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0.1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) 및 ACN (7분에 40% Phase B에서 최대 70%); 검출기, UV 254 & 220 nm. 수집된 분획을 동결 건조하여

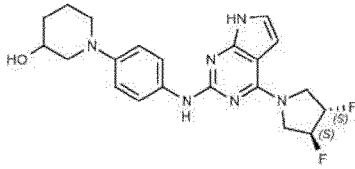
1-[4-([4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-5H,6H,7H-사이클로펜타[d]피리미딘-2-일]아미노)페닐]피페리딘-3-올 (실시예 7의 화합물; 9.8 mg, 8.57%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.58-5.30 (m, 2H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.12-3.75 (m, 4H), 4.65-3.50 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.15-2.90 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 3H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 1H), 1.28-1.10 (m, 1H); MS m/z: 416[M+H]<sup>+</sup>.

[215]

[216] 실시예 8:

**1-[4-([4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일]아미노)페닐]피페리딘-3-올**

[217]



[218] 실시예 7의 단계 1에서 2,4-디클로로-5H,6H,7H-사이클로펜타[d]피리미딘 대신에 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 사용한 것을 제외하고, 실시예 7과 동일한 방법으로

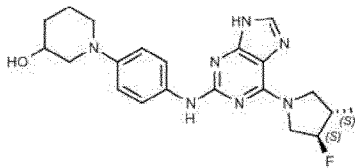
1-[4-({4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올(실시예 8의 화합물; 6.0%)을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 11.12 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.85-6.75 (m, 3H), 6.50-6.40 (m, 1H), 5.58-5.30 (m, 2H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.20-3.99 (m, 3H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 1H), 1.28-1.10 (m, 1H); LCMS (ES, m/z): 415[M+H]<sup>+</sup>.

[219]

[220] 실시예 9:

1-[4-({6-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-9H-퓨린-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올

[221]



[222] 실시예 7의 단계 1에서 2,4-디클로로-5H,6H,7H-사이클로펜타[d]피리미딘 대신에 2,6-디클로로-9H-퓨린을 사용한 것을 제외하고, 실시예 7과 동일한 방법으로

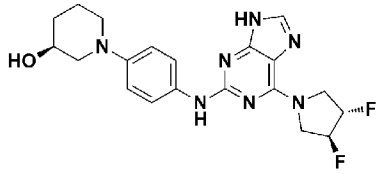
1-[4-({6-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-9H-퓨린-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올(실시예 9의 화합물; 3.8%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.60-5.43 (m, 2H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.70-3.75 (m, 4H), 3.70-3.52 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.64-1.45 (m, 1H), 1.30-1.10 (m, 1H); MS m/z: 416[M+H]<sup>+</sup>.

[223]

[224] 실시예 9(S):

(3S)-1-[4-({6-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-9H-퓨린-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올

[225]



[226]

실시예 7의 단계 1에서 2,4-디클로로-5H,6H,7H-사이클로펜타[d]피리미딘 대신에 2,6-디클로로-9H-퓨린을 사용하고, 실시예 7의 단계 2에서 1-(4-아미노페닐)피페리딘-3-올을 대신하여, 제조예 7의 단계 1에서 3-(트리플루오로메틸)피페리딘 대신에 (S)-3-하이드록시피페리딘을 사용하여 제조예 7과 동일한 방법으로 제조한 (S)-1-(4-아미노페닐)피페리딘-3-올을 사용한 것을 제외하고, 실시예 7과 동일한 방법으로 (3S)-1-[4-({6-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-9H-퓨린-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올(실시예 9(S)의 화합물)을 갈색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ 12.47 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.58 (brs, 1H), 5.45 (brs, 1H), 4.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.12-4.04 (m, 4H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.40 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.57-1.54 (m, 1H), 1.27-1.24 (m, 1H; MS m/z: 416 [M+H]<sup>+</sup>.

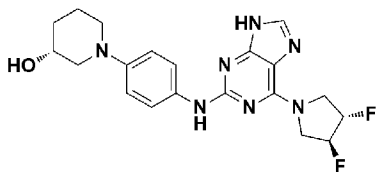
[227]

[228]

실시예 9(R):

(3R)-1-[4-({6-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-9H-퓨린-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올

[229]



[230]

실시예 7의 단계 1에서 2,4-디클로로-5H,6H,7H-사이클로펜타[d]피리미딘 대신에 2,6-디클로로-9H-퓨린을 사용하고, 실시예 7의 단계 2에서 1-(4-아미노페닐)피페리딘-3-올을 대신하여, 제조예 7의 단계 1에서 3-(트리플루오로메틸)피페리딘 대신에 (R)-3-하이드록시피페리딘을 사용하여 제조예 7과 동일한 방법으로 제조한 (R)-1-(4-아미노페닐)피페리딘-3-올을 사용한 것을 제외하고, 실시예 7과 동일한 방법으로 (3R)-1-[4-({6-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-9H-퓨린-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올(실시예 9(R)의 화합물)을 갈색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ 12.47 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.58 (brs, 1H), 5.45 (brs, 1H), 4.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.10-3.97 (m, 4H), 3.61-3.60 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.57-2.50 (m,



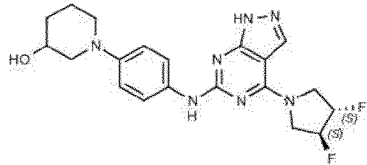
1H), 2.40 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H); MS m/z: 416 [M+H]<sup>+</sup>.

[231]

[232] 실시예 10:

**1-[4-({4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올**

[233]



[234] 실시예 7의 단계 1에서 2,4-디클로로-5H,6H,7H-사이클로펜타[d]피리미딘 대신에 4,6-디클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 사용한 것을 제외하고, 실시예 7과 동일한 방법으로

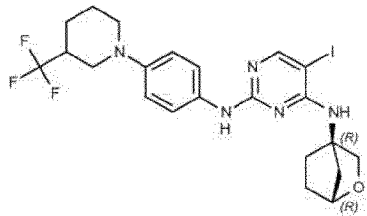
1-[4-({4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올(실시예 10의 화합물; 4.31%)을 백색 고체로 수득하였다. 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 12.86 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.63-5.48 (m, 2H), 4.77 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.30-3.80 (m, 4H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.64-1.45 (m, 1H), 1.32-1.15 (m, 1H); MS m/z: 416[M+H]<sup>+</sup>.

[235]

[236] 실시예 11:

**5-요오도-N4-[(1R,4R)-2-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일]-N2-{4-[3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]페닐}피리미딘-2,4-디아민**

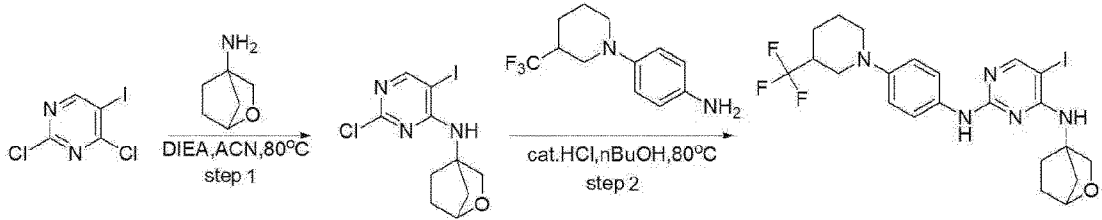
[237]



[238] 실시예 11의 화합물을 하기 반응식 4에 따라서 제조하였다.

[239] [반응식 4]

[240]



[241] 단계 1:

**2-클로로-5-요오도-N-[2-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일]피리미딘-4-아민의 합성**

[242] 2,4-디클로로-5-요오도피리미딘 (360 mg, 1.31 mmol, 1.00당량) 및 2-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-아민 (150 mg, 1.32 mmol, 1.01당량)을 ACN (5 mL) 중에서 교반 혼합하고, DIEA (513 mg, 3.96 mmol, 3.03당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc (2:1)로 용출시킨 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 2-클로로-5-요오도-N-[2-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일]피리미딘-4-아민 (220 mg, 43.96%)을 황색 고체로 수득하였다. MS m/z: 352/354 [M+H]<sup>+</sup>.

[243] 단계 2:

**5-요오도-N4-[(1R,4R)-2-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일]-N2-[4-[3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]페닐]피리미딘-2,4-디아민의 합성**

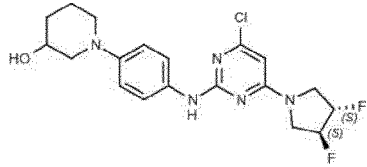
[244] 단계 1에서 수득된 화합물 (100 mg, 0.28 mmol, 1.00당량) 및 농염산(1방울)을 n-BuOH (3 mL)에서 교반하여 혼합하고 제조에 7의 화합물 (90 mg, 0.36 mmol, 1.30당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 80°C에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 DCM/MeOH (5:1)로 용출시켜 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 조 생성물을 하기 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, Xselect CSH OBD 컬럼 30 x150mm 5um; 이동상, 물 (10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0.1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) 및 ACN (36% PhaseB, 11 분에 48%까지); 검출기, UV 254/220 nm. 생성물 분획을 동결 건조하여 5-요오도-N4-[(1R,4R)-2-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일]-N2-[4-[3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]페닐]피리미딘-2,4-디아민 (실시에 11의 화합물; 9.4 mg, 5.90%)을 연황색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.48 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 3H), 1.85-1.51 (m, 6H), 1.48-1.36 (m, 1H); MS m/z: 560 [M+H]<sup>+</sup>.

[245]

[246] 실시예 12:

**1-[4-([4-클로로-6-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]피리미딘-2-일]아미노)페닐]피페리딘-3-올**

[247]



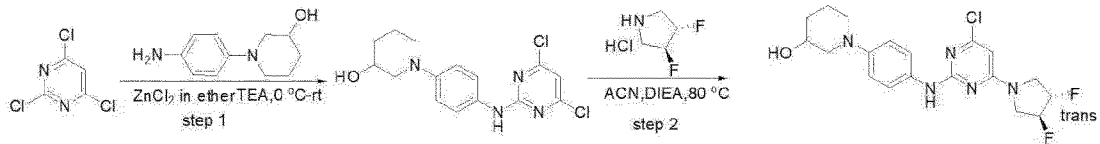
[248]

실시에 12의 화합물을 하기 반응식 5에 따라서 제조하였다.

[249]

[반응식 5]

[250]



[251]

**단계 1: 1-[4-[(4,6-디클로로피리미딘-2-일)아미노]페닐]피페리딘-3-올의 합성**

[252]

DCE (10 mL) 및 t-BuOH (10 mL) 중에서 2,4,6-트리클로로-피리미딘 (1.00 g, 5.452 mmol, 1.00당량)을 교반 혼합하고, 에테르 중의 ZnCl<sub>2</sub> (1M)(10.85 mL, 10.85 mmol, 1.99당량)을 0°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 1-(4-아미노페닐)피페리딘-3-올 (1.04 g, 5.40 mmol, 0.99당량)을 0°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 수소 대기하에 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 TEA (606 mg, 5.98 mmol, 1.10당량)를 적가하고, 생성된 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 12시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 PE/EtOAc (1:5)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여

1-[4-[(4,6-디클로로피리미딘-2-일)아미노]페닐]피페리딘-3-올 (80 mg, 3.5%)를

황색 오일로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 10.12(s, 1H),

7.55-7.30 (m, 2H), 7.15-6.75 (m, 3H), 3.75-3.50 (m, 2H), 3.50-3.00 (m, 1H), 2.75-2.55

(m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 1H), 1.65-1.35 (m, 1H),

1.35-1.15 (m, 1H); MS m/z: 339[M+H]<sup>+</sup>.

[253]

**단계 2:**

**1-[4-([4-클로로-6-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]피리미딘-2-일]아미노)페닐]피페리딘-3-올의 합성**

[254]

단계 1에서 수득된 화합물 (80 mg, 0.23 mmol, 1.00당량) 및

(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드 (40 mg, 0.28 mmol,

1.20당량)을 ACN (2mL) 중에서 교반하여 혼합하고, DIEA (89 mg, 0.70 mmol,

3.00당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 80°C에서 6시간 동안

교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 조 생성물을 하기 조건으로

Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, Xselect CSH OBD 컬럼 30 x 150mm 5μm, n;

이동상, 물 (10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) 및 ACN (30% PhaseB, 8 분에 최대 60%); 검출기, UV 254&220nm. 수집된 분획을 동결 건조하여 1-[4-([4-클로로-6-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]피리미딘-2-일]아미노)페닐]피페리딘-3-올 (실시예 12의 화합물; 8.3 mg, 8.5%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 9.30 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.75-5.35 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.10-3.35 (m, 7H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 1H), 1.28-1.10 (m, 1H); MS m/z: 410[M+H]<sup>+</sup>.

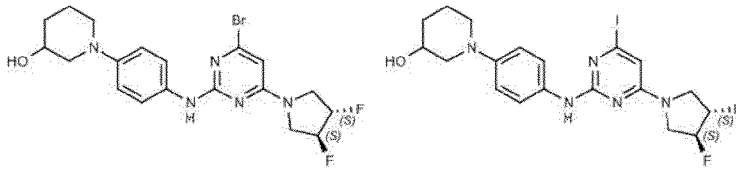
[255]

[256] 실시예 13 및 14:

1-[4-([4-브로모-6-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]피리미딘-2-일]아미노)페닐]피페리딘-3-올 및

1-[4-([4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-6-요오도피리미딘-2-일]아미노)페닐]피페리딘-3-올

[257]



[258] 실시예 12의 단계 1에서 2,4,6-트리클로로피리미딘 대신에 제조예 8의 화합물을 사용한 것을 제외하고, 실시예 12와 동일한 방법으로 1-[4-([4-브로모-6-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]피리미딘-2-일]아미노)페닐]피페리딘-3-올(실시예 13의 화합물; 6.43%) 및 1-[4-([4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-6-요오도피리미딘-2-일]아미노)페닐]피페리딘-3-올(실시예 14의 화합물; 14.0%)을 각각 백색 고체로 수득하였다.

[259] 1-[4-([4-브로모-6-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]피리미딘-2-일]아미노)페닐]피페리딘-3-올(실시예 13의 화합물)

[260] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 9.32 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.65-5.30 (m, 2H), 4.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.10-3.35 (m, 7H), 2.48-2.30 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.65-1.35 (m, 1H), 1.35-1.10 (m, 1H); MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

[261] 1-[4-([4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-6-요오도피리미딘-2-일]아미노)페닐]피페리딘-3-올(실시예 14의 화합물)

[262] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 9.25 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.57-5.55 (m, 1H), 5.40-5.38 (m, 1H), 4.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.05-3.38 (m, 7H), 2.45-2.32 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 1H),

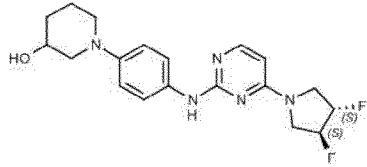
1.62-1.40 (m, 1H), 1.30-1.10 (m, 1H); 502[M+H]<sup>+</sup>.

[263]

[264] 실시예 15:

**1-[4-([4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]피리미딘-2-일]아미노)페닐]피페리딘-3-올**

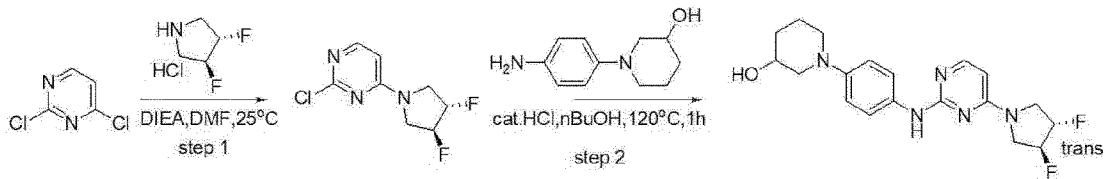
[265]



[266] 실시예 15의 화합물을 하기 반응식 6에 따라서 제조하였다.

[267] [반응식 6]

[268]



[269] 단계 1: 2-클로로-4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]피리미딘의 합성

[270] DMF (2 mL) 중에서 2,4-디클로로피리미딘 (51 mg, 0.34 mmol, 1.00당량) 및 DIEA (230 mg, 1.03 mmol, 3.00당량)을 교반하여 혼합하고, (3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드 (49 mg, 0.34 mmol, 1.00당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 실온에서 물 (10 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 모아서 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 후 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 PE/EtOAc (3:1)로 용출시켜서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-클로로-4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]피리미딘 (60 mg, 81.1%)을 백색 고체로 수득하였다. MS m/z: 220/222[M+H]<sup>+</sup>.

[271] 단계 2:

**1-[4-([4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]피리미딘-2-일]아미노)페닐]피페리딘-3-올의 합성**

[272] 단계 1에서 수득된 화합물 (50 mg, 0.20 mmol, 1.00 당량) 및 1-(4-아미노페닐)피페리딘-3-올 (43 mg, 0.20 mmol, 1.00당량)을 n-BuOH (2.00mL) 중에서 교반하여 혼합하고, HCl (1 방울)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에 120°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 조 생성물을 하기 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep 페닐 OBD 컬럼, 19 x 250 mm, 5μm; 이동상, 물 (10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) 및 ACN (32% Phase B, 7 분에 62%까지). 수집된 분획을 동결 건조하여

1-[4-([4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]피리미딘-2-일]아미노)페닐]피페리딘-3-올 (실시예 15의 화합물; 5.1 mg, 6.3%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>

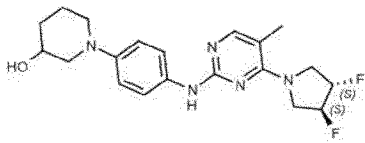
H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): δ 8.85 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.83 (m, J = 9.0 Hz, 2H), 5.98 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.58-5.40 (m, 2H), 4.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.08-3.41 (m, 6H), 3.36-3.34 (m, 1H), 2.602.56 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H); MS m/z: 376 [M+H]<sup>+</sup>.

[273]

[274] 실시예 16:

1-[4-({4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-5-메틸피리미딘-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올

[275]



[276] 실시예 15의 단계 1에서 2,4-디클로로피리미딘 대신에

2,4-디클로로-5-메틸피리미딘을 사용한 것을 제외하고, 실시예 15와 동일한 방법으로

1-[4-({4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-5-메틸피리미딘-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올(실시예 16의 화합물; 11.78%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>

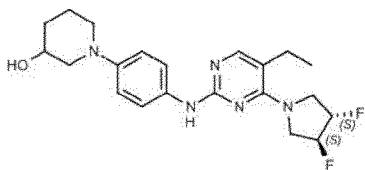
H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 8.66 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.52-5.33 (m, 2H), 4.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.18-3.88 (m, 4H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.30-1.12 (m, 1H); MS m/z: 390 [M+H]<sup>+</sup>.

[277]

[278] 실시예 17:

1-[4-({4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-5-에틸피리미딘-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올

[279]



[280] 실시예 15의 단계 1에서 2,4-디클로로피리미딘 대신에

2,4-디클로로-5-에틸피리미딘을 사용한 것을 제외하고, 실시예 15와 동일한 방법으로

1-[4-({4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-5-에틸피리미딘-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올(실시예 17의 화합물; 4.48%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>

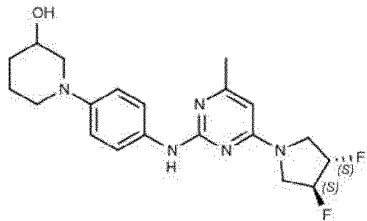
H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.51-5.38 (m, 2H), 4.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.12-3.85 (m, 4H), 3.79-3.67 (m, 2H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 3H); MS m/z: 404 [M+H]<sup>+</sup>.

[281]

[282] 실시예 18:

1-[4-({4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-6-메틸피리미딘-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올

[283]



[284] 실시예 15의 단계 1에서 2,4-디클로로피리미딘 대신에

2,4-디클로로-6-메틸피리미딘을 사용한 것을 제외하고, 실시예 15와 동일한 방법으로

1-[4-({4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-6-메틸피리미딘-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올(실시예 18의 화합물; 8.48%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>

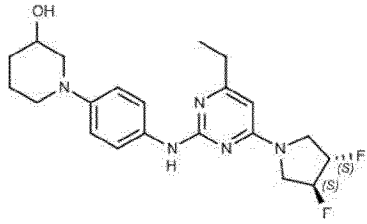
H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.83 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.57-5.54 (m, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.80-3.66 (m, 4H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 2.55-2.54 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 1H); MS m/z: 390 [M+H]<sup>+</sup>.

[285]

[286] 실시예 19:

1-[4-({4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-6-에틸피리미딘-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올

[287]



[288]

실시예 15의 단계 1에서 2,4-디클로로피리미딘 대신에 2,4-디클로로-6-에틸피리미딘을 사용한 것을 제외하고, 실시예 15와 동일한 방법으로

1-[4-({4-[(3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일]-6-에틸피리미딘-2-일}아미노)페닐]피페리딘-3-올(실시예 19의 화합물; 12.24%)을 백색 고체로 수득하였다.<sup>1</sup>

H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.81 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.57-5.56 (m, 1H), 5.48-5.44 (m, 1H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.85-3.76 (m, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.49-2.35 (m, 3H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 4H); 404 [M+H]<sup>+</sup>.

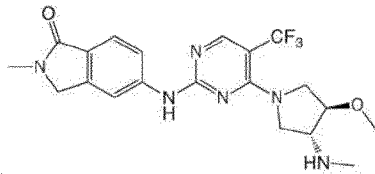
[289]

[290]

실시예 20:

5-((4-((3R,4R)-3-메톡시-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온

[291]



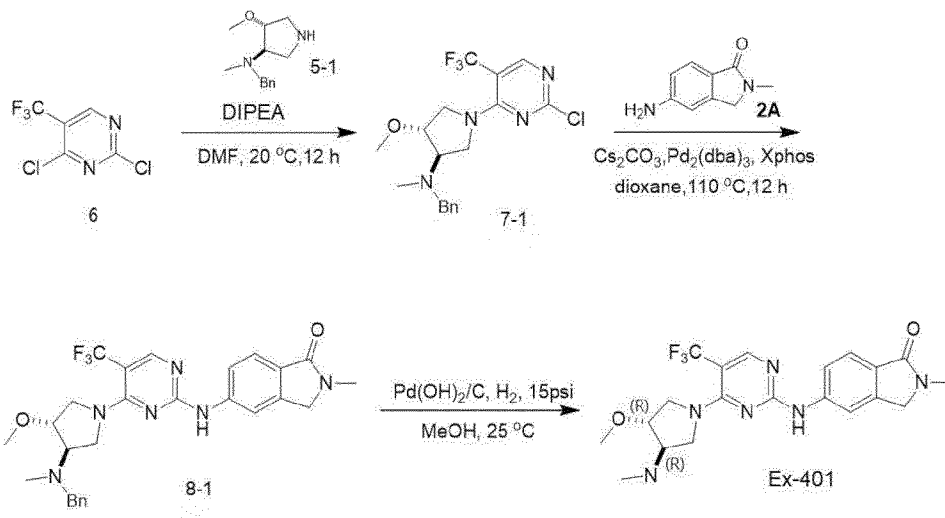
[292]

실시예 20의 화합물을 하기 반응식 7에 따라서 제조하였다.

[293]

[반응식 7]

[294]



[295]

단계 1:



**(3R,4R)-N-벤질-1-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-4-메톡시-N-메틸피롤리딘-3-아민(화합물 7-1)의 합성**

- [296] 제조예 9에서 수득된 화합물 5의 광학 이성질체 혼합물(화합물 5-1; 520 mg, 1.56 mmol, 1당량, TFA) 및 화합물 6(337.47 mg, 1.56 mmol, 1 당량)을 DMF(5 mL) 중에 혼합하고 DIPEA(402.02 mg, 3.11 mmol, 541.81  $\mu$ L, 2당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물에 에틸 아세테이트(50 mL)를 가하였다. 유기상을 모아서 염수(60 mLx3)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공에서 여과 및 농축시켰다. 잔사는 prep-HPLC(방법: 물(0.1% TFA-ACN; 컬럼: phenomenex Luna C18 100<sup>^</sup>30 mm\*5  $\mu$ m)으로 정제하여 (3R,4R)-N-벤질-1-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-4-메톡시-N-메틸피롤리딘-3-아민(화합물 7-1)(150 mg, 24.1%)을 광학 이성질체의 혼합물로서 황색 오일의 형태로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  ppm 8.53 (s, 1 H), 7.49 (br s, 3 H), 7.47 - 7.48 (m, 2 H), 4.71 (d, J = 6.4 Hz, 1 H) 4.38 - 4.51 (m, 2 H), 4.21 - 4.34 (m, 2 H), 4.06 - 4.20 (m, 1 H), 3.66 - 3.81 (m, 2 H), 3.45 - 3.49 (m, 3 H), 2.76 - 2.81 (m, 3 H); LCMS: RT = 0.823분, MS (ESI) m/z = 401.1 [M+H]<sup>+</sup>.

- [297] 단계 2:

**5-((4-((3R,4R)-3-(벤질(메틸)아미노)-4-메톡시피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온(화합물 8-1)의 합성**

- [298] 상기 단계 1에서 수득된 광학 이성질체 혼합물(160.00 mg, 399.18  $\mu$ mol, 1당량) 및 화합물 2A(97.11 mg, 598.77  $\mu$ mol, 1.5당량)를 디옥산(8 mL) 중에 혼합하고, XPhos(38.06 mg, 79.84  $\mu$ mol, 0.2당량), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(260.12 mg, 798.35  $\mu$ mol, 2 당량), 및 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(36.55 mg, 39.92  $\mu$ mol, 0.1 당량)을 한번에 20°C에 N<sub>2</sub> 하에서 가하였다. 혼합물을 110°C로 가온하고 12시간 동안 N<sub>2</sub> 하에서 교반하였다. 혼합물을 20°C로 냉각시킨 후 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 진공에서 여과 및 농축하고 잔사를 얻었다. 잔사는 prep-TLC(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)을 정제하여 5-((4-((3R,4R)-3-(벤질(메틸)아미노)-4-메톡시피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온(화합물 8-1)(40 mg, 19.0%)을 광학 이성질체의 혼합물로서 황색 고체의 형태로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.22 (s, 1 H), 7.87 - 7.69 (m, 2 H), 7.66 - 7.49 (m, 1 H), 7.26 - 7.15 (m, 4 H), 6.89 (br s, 1 H), 4.35 - 4.10 (m, 2 H), 4.07 - 3.86 (m, 2 H), 3.85 - 3.66 (m, 2 H), 3.64 - 3.45 (m, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 3.30 - 3.21 (m, 1 H), 3.17 - 3.02 (m, 3 H), 2.19 (d, J = 4.08 Hz, 3 H); LCMS: RT = 1.280 min, MS (ESI) m/z = 527.2 [M+H]<sup>+</sup>.

- [299] 단계 3:

**5-((4-((3R,4R)-3-메톡시-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온의 합성**

- [300] 상기 단계 2에서 수득된 광학 이성질체의 혼합물(20 mg, 37.98  $\mu$ mol, 1당량)을 THF(2 mL) 중에 혼합하고 Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10.67 mg, 7.60  $\mu$ mol, 10% 순도, 0.2당량)를

가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기하고 H<sub>2</sub>로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub> (15psi) 하에서 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 농축하였다. 잔사를 prep-TLC(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄:메탄올 = 20:1)로 정제하여

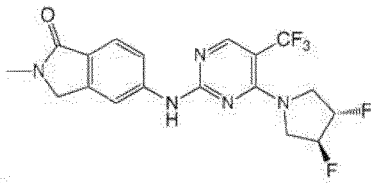
5-((4-((3R,4R)-3-메톡시-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온(실시예 20의 화합물; 5.4 mg, 31.0%)을 백색 고체로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 8.19 - 8.32 (m, 1 H), 7.72 - 7.86 (m, 2 H), 7.62 - 7.69 (m, 1 H), 6.91 (br s, 1 H), 4.28 - 4.42 (m, 2 H), 3.77 - 3.94 (m, 3 H), 3.56 - 3.72 (m, 2 H), 3.44 - 3.56 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.28 - 3.35 (m, 1 H), 3.14 - 3.23 (m, 3 H), 2.53 (d, J = 16.8 Hz, 3 H); LCMS: 생성물 RT = 0.716분, MS (ESI) m/z = 437.2 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC: 순도 = 95.2% (면적 %); 키랄 SFC: ee% = 97.1% (면적 %).

[301]

[302] 실시예 21:

5-((4-((3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온

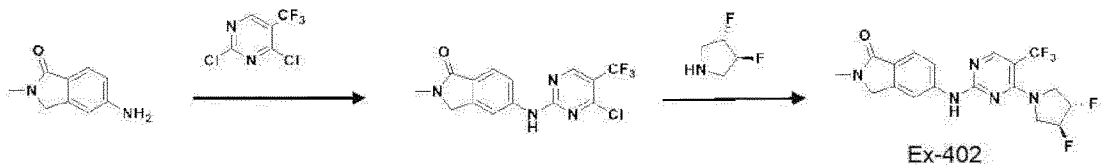
[303]



[304] 실시예 21의 화합물을 하기 반응식 8에 따라서 제조하였다.

[305] [반응식 8]

[306]



[307] 단계 1:

5-((4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온의 합성

[308] 5-아미노-2-메틸이소인돌린-1-온 및

5-트리플루오로메틸-2,4-디클로로피리미딘을 실시예 20의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜서

5-((4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온을 백색 고체 (78.9 mg, 0.20 mmol, 43 % 수율)로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>); δ 8.87 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.05 (s, 3H).

[309] 단계 2:

**5-((4-((3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온의 합성**

- [310] 단계 1에서 수득된 화합물 및 (3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘을 실시예 20의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜서 5-((4-((3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온(실시예 21의 화합물; 25.6 mg, 0.06 mmol, 29%)을 백색 분말로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ 10.10 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.58 (brs, 1H), 5.44 (brs, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.05-3.93 (m, 4H), 3.05 (s, 3H); MS *m/z* 414 [M+H]<sup>+</sup>
- [311]
- [312] **실험예 1. LRRK2 효소 억제 효과의 확인**
- [313] 실시예에서 제조된 화합물의 LRRK2 효소 저해 활성이 있는지 여부를 확인하였다. LRRK2 효소 저해 활성은 Nat Biotechnol. 2011 Oct 30;29(11):1039-45에 기재된 방법에 따라 수행하였다.
- [314] 화합물을 100% DMSO에 용해시켜 스톱 용액을 준비하였다. 50% 저해 농도(half maximal inhibitory concentration: IC<sub>50</sub>)을 결정하기 위해, 화합물을 최고 농도 10 μM로 하고, 3배씩 희석하여 10가지 농도로 준비하였다.
- [315] LRRK2 G2019S 효소(Invitrogen, PR8764C)와 기질로서 LRRKtide(SignalChem, L10-58)를 준비하였다. 30 nM LRRK2(G2019S), 20 μM LRRKtide, 10 μM ATP, 및 반응 완충액(20 mM Hepes (pH 7.5), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA, 0.01%(v/v) Brij35, 0.02 mg/mL BSA, 0.1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 2 mM DTT, 및 1%(w/v) DMSO)을 준비하였다.
- [316] 신선한 반응 완충액에 20 μM LRRKtide을 가하고, 30 nM LRRK2(G2019S) 효소를 가한 후 부드럽게 혼합하였다. 준비된 화합물(100% DMSO 중)을 Acoustic technology (Echo550; 나노 수준)를 사용하여 LRRK2(G2019S) 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물에 <sup>33</sup>P-ATP를 가하여 반응을 개시한 후, 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. P81 필터-결합 방법으로 LRRK2(G2019S)에 대한 IC<sub>50</sub>를 산출하고, 그 결과를 하기 표 1의 기준으로 평가하여 표 2에 나타내었다.
- [317] [표1]

IC <sub>50</sub> (LRRK2 G2019S)			
기준(IC <sub>50</sub> )	<50nM	50-500nM	>500nM
표시값	+++	++	+

[318] [표2]

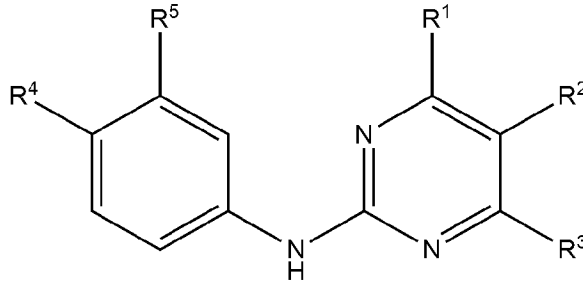
	LRRK2 길항 활성(IC <sub>50</sub> , nM)
실시예 1의 화합물	++
실시예 2의 화합물	-
실시예 3의 화합물	++
실시예 4의 화합물	++
실시예 6의 화합물	+
실시예 7의 화합물	+
실시예 8의 화합물	+++
실시예 9의 화합물	+++
실시예 9(S)의 화합물	+++
실시예 9(R)의 화합물	+++
실시예 10의 화합물	+++
실시예 11의 화합물	-
실시예 12의 화합물	-
실시예 13의 화합물	+
실시예 14의 화합물	+
실시예 15의 화합물	+
실시예 16의 화합물	++
실시예 17의 화합물	++
실시예 18의 화합물	-
실시예 19의 화합물	+
실시예 20의 화합물	++
실시예 21의 화합물	+++

[319] 표 2의 실험 결과로부터 본원 화합물이 우수한 LRRK2 길항 활성을 나타냄을 확인할 수 있었다.

## 청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물 또는 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, OH, CN, 아미노, 니트로, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 또는 할로젠으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시이거나, 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 함께 치환 또는 비치환된 4원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴 고리, 또는 1개 내지 3개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 4원 내지 7원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

R<sup>3</sup>은 -NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup> 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬이고,

R<sup>31</sup> 및 R<sup>32</sup> 중 어느 하나는 H이고, 나머지 하나는 임의로 1개의 질소 또는 산소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 3원 내지 12원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리이되, 상기 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리는 임의로 가교되거나 스피로 고리를 형성할 수 있거나, 또는

R<sup>31</sup> 및 R<sup>32</sup>는 이들이 결합한 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴 고리를 형성할 수 있고;

R<sup>4</sup>는 고리 X이고 R<sup>5</sup>는 H이거나, 또는

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 결합한 벤젠 고리의 탄소 원자와 함께 \*-CO-NR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>-기로 연결되어 5원 락탐 고리를 형성할 수 있되, \*은 R<sup>4</sup>가 벤젠 고리에 결합된 위치를 나타내며,

고리 X는 -NR<sup>X1</sup>R<sup>X2</sup> 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬이되, R<sup>X1</sup> 및 R<sup>X2</sup>는 이들이 결합한 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴 고리를 형성하고,

R<sup>6</sup>은 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 할로젠 원자로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

상기 "치환"은 각각 독립적으로 할로젠, 옥소, OH, CN, 아미노, 니트로, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠 또는 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시,

할로겐으로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{2-6}$ 의 알콕시알킬,  $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $(C_{1-6}$  알킬)-아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨을 의미하되;

다만,  $R^3$ 이  $-NR^{31}R^{32}$ 이고,  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 가 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고,  $R^4$ 가 고리 X이고, 고리 X가  $-NR^{X1}R^{X2}$ 인 경우,  $R^1$  및  $R^2$  중 어느 하나가 H이면,  $R^1$  및  $R^2$  중 나머지 하나는 할로겐으로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이 아니다.

[청구항 2]

제1항에 있어서,

$R^3$ 은  $-NR^{31}R^{32}$  또는 치환 또는 비치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬이고,  $R^{31}$  및  $R^{32}$  중 어느 하나는 H이고, 나머지 하나는 임의로 1개의 산소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 5원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리이되, 상기 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리는 임의로 가교되거나 스피로 고리를 형성할 수 있거나, 또는

$R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 이들이 결합한 질소 원자와 함께 1개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릴 고리를 형성할 수 있고; 상기  $R^3$ ,  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 의 정의에서 “치환”은 각각 독립적으로 할로겐, OH, CN, 아미노,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  알킬아미노 및 디- $(C_{1-4}$  알킬)아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨을 의미하는, 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3]

제2항에 있어서,

$R^{31}$  및  $R^{32}$  중 어느 하나는 H이고, 나머지 하나는 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 옥사사이클로헥실, 옥사사이클로헵틸, 옥사사이클로옥틸, 바이사이클로헥산일, 바이사이클로헵탄일, 바이사이클로옥탄일, 옥사바이사이클로헥산일,

옥사바이사이클로헵탄일, 옥사바이사이클로옥탄일, 스피로헥산일, 스피로헵탄일, 스피로옥탄일, 옥사스피로헥산일, 옥사스피로헵탄일 및 옥사스피로옥탄일로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

$R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 이들이 결합한 질소 원자와 함께 아제티딘일, 피롤리딘일 또는 피페리딘일을 형성할 수 있고;

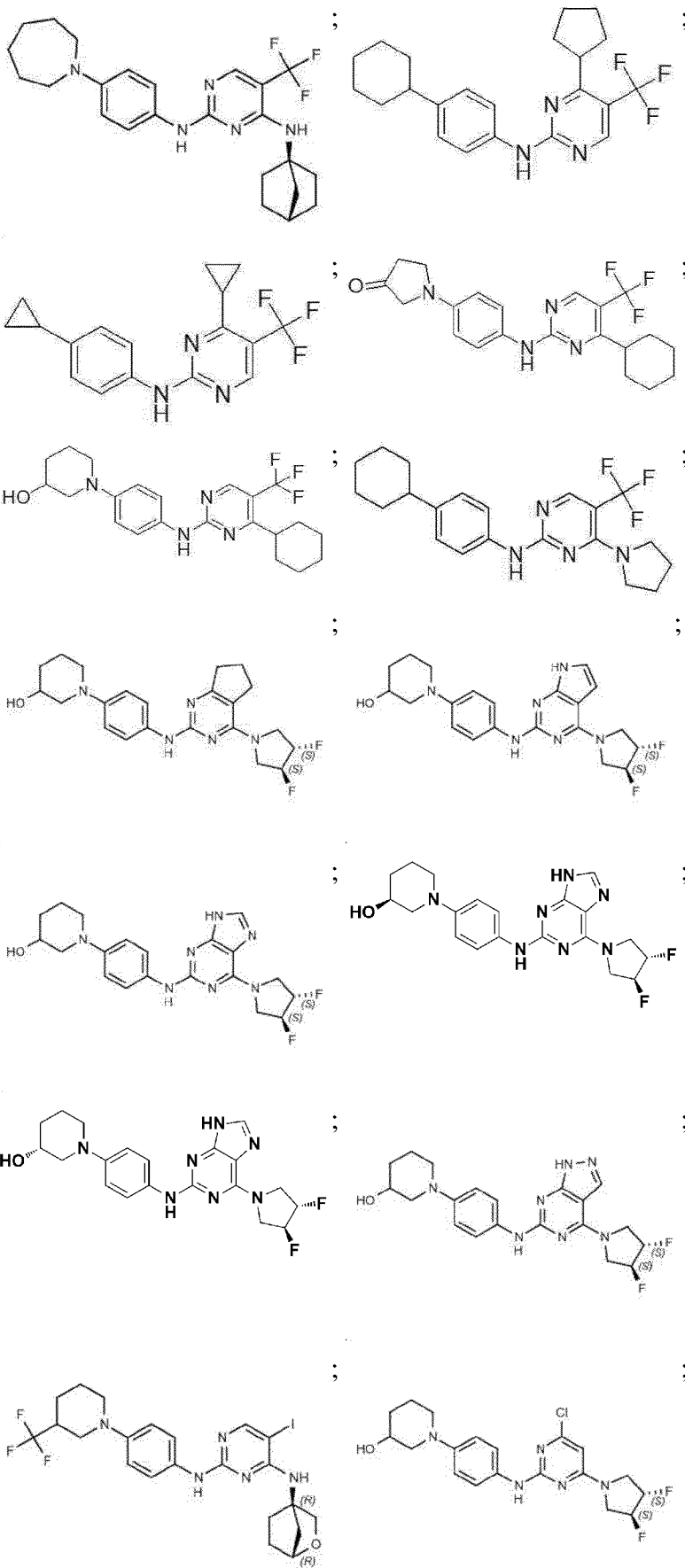
상기  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 각각 독립적으로 할로겐, OH, 아미노,  $C_{1-4}$  알콕시 및  $C_{1-4}$  알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는, 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4]

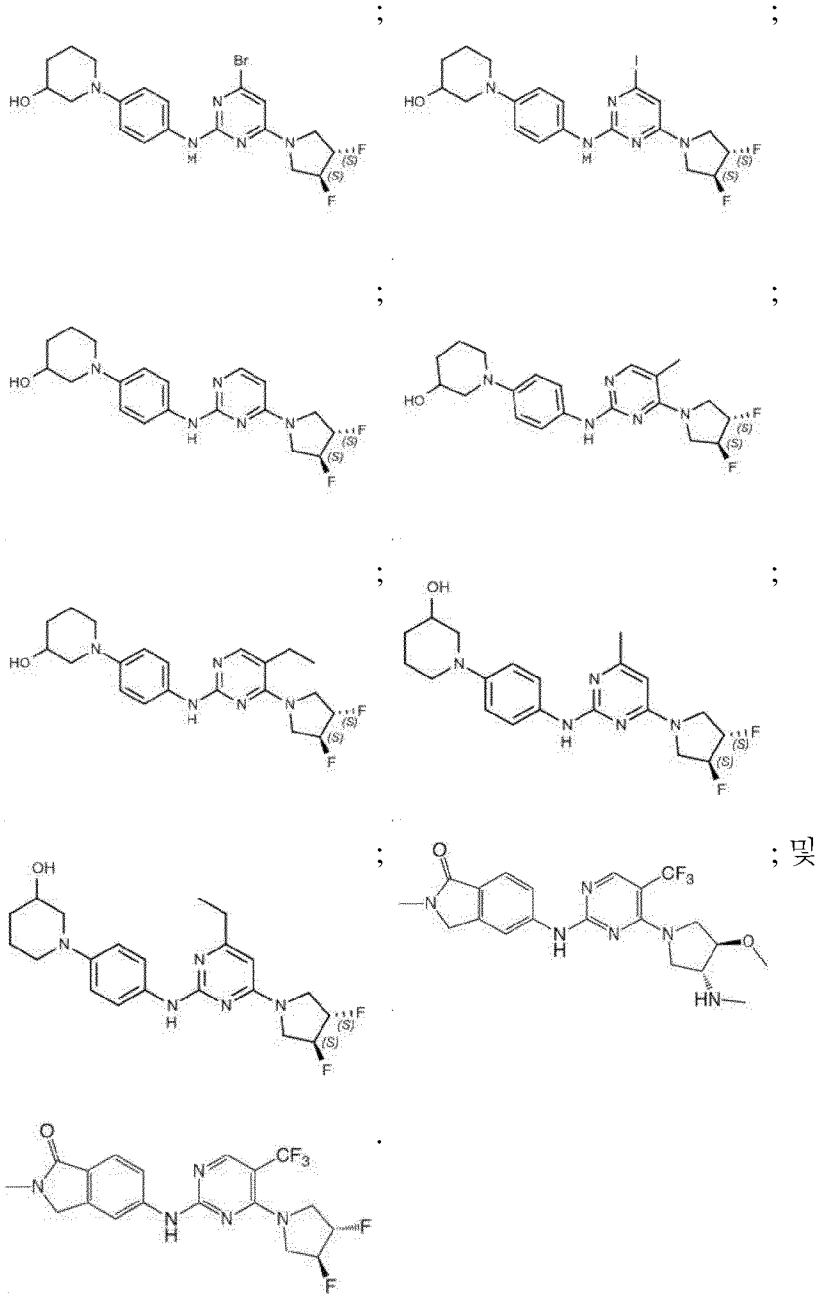
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 H, 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬, 또는 할로겐으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬인, 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물 또는 약학적으로

- 허용가능한 염.
- [청구항 5] 제4항에 있어서,  
 $R^1$  및  $R^2$  중 어느 하나는 H이고, 나머지 하나는 할로젠,  $C_{1-4}$  알킬, 또는 할로젠으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬인, 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물 또는 약학적으로 허용가능한 염.
- [청구항 6] 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^1$  및  $R^2$ 는 함께 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴 고리, 또는 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성하는, 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물 또는 약학적으로 허용가능한 염.
- [청구항 7] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  
 고리 X는  $-NR^{X1}R^{X2}$  또는 치환 또는 비치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬이 되,  $R^{X1}$  및  $R^{X2}$ 는 이들이 결합한 질소 원자와 함께, 1개의 질소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;  
 상기 고리 X의 정의에서 “치환”은 할로젠, 옥소, OH,  $C_{1-4}$  알킬, 할로젠으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 하이드록시로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 및 할로젠으로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨을 의미하는, 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물 또는 약학적으로 허용가능한 염.
- [청구항 8] 제7항에 있어서,  
 고리 X는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 피롤리딘일, 피페리딘일 및 아제판일로 이루어진 군으로부터 선택되고;  
 상기 고리 X는 할로젠, 옥소, OH,  $C_{1-4}$  알킬 및 할로젠으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는, 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물 또는 약학적으로 허용가능한 염.
- [청구항 9] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 결합한 벤젠 고리의 탄소 원자와 함께  $^*-CO-NR^6-CH_2-$ 기로 연결되어 5원 락탐 고리를 형성하되, \*은  $R^4$ 가 벤젠 고리에 결합된 위치를 나타내고,  $R^6$ 은 H 또는  $C_{1-4}$  알킬인, 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물 또는 약학적으로 허용가능한 염.
- [청구항 10] 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  
 하기 화합물로부터 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물 또는 약학적으로 허용가능한 염:







[청구항 11] 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 LRRK2(Leucine-rich repeat kinase 2)에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물.

[청구항 12] 제11항에 있어서, 상기 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환은 퇴행성 뇌질환인 것인 약학적 조성물.

[청구항 13] 제12항에 있어서, 상기 퇴행성 뇌질환은 파킨슨병(Parkinson's disease), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 헌팅턴병(Huntington's disease),

경도인지장애(mild cognitive impairment), 아밀로이드증(amyloidosis), 다계통위축증(Multiple system atrophy), 다발성경화증(multiple sclerosis), 타우병증(tauopathies), 픽병(Pick's disease), 노인성 치매, 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 척수소뇌성 운동실조증(Spinocerebellar Atrophy), 뚜렛 증후군(Tourette's Syndrome), 프리드리히 보행실조(Friedrich's Ataxia), 마차도-조셉 병(Machado-Joseph's disease), 루이 소체 치매(Lewy Body Dementia), 근육긴장이상(Dystonia), 진행성 핵상 마비(Progressive Supranuclear Palsy) 및 전두측두엽 치매(Frontotemporal Dementia)로 이루어진 군에서 선택된 것인 약학적 조성물.

- [청구항 14] 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환을 예방 또는 치료하는 방법.
- [청구항 15] LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도.
- [청구항 16] LRRK2에 의해 매개되거나 이와 관련된 질병 또는 질환을 예방 또는 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 제1 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/004259

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/505(2006.01)i; C07D 239/42(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 403/14(2006.01); A23L 29/00(2016.01); A23L 33/10(2016.01); A61K 31/506(2006.01); A61P 1/00(2006.01); C07D 239/42(2006.01); C07D 239/47(2006.01); C07D 401/04(2006.01); C07D 471/04(2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, CAplus) & keywords: 류신-풍부 반복 키나제 2(LRRK2, leucine-rich repeat kinase 2), 저해 활성 (inhibition activity), 페닐(phenyl), 피리미딘(pyrimidine)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 111732548 A (ZHEJIANG UNIVERSITY et al.) 02 October 2020 (2020-10-02) See page 33.	1-5
X	KR 10-2020-0110250 A (VORONOIBIO INC. et al.) 23 September 2020 (2020-09-23) See page 74.	1-3,6
X	US 2013-0029944 A1 (SONG, Y. et al.) 31 January 2013 (2013-01-31) See paragraph [0040]; and figure 8 (compound 293).	1-3,6
X	US 2007-0259904 A1 (NORONHA, G. et al.) 08 November 2007 (2007-11-08) See claims 1 and 82; and page 9 (compound XLII).	1-5
X	KR 10-2018-0097162 A (NATIONAL CANCER CENTER et al.) 30 August 2018 (2018-08-30) See claims 1 and 10; and table 1 (compound 129).	1-3,6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>29 June 2022</b>		Date of mailing of the international search report <b>30 June 2022</b>
Name and mailing address of the ISA/KR <b>Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208</b> Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer  Telephone No.

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **14**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 14 pertains to a method for treatment of the human body by surgery or therapy (PCT Article 17(2)(a) (i) and PCT Rule 39.1(iv)).
2.  Claims Nos.: **8,12,13**  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Claims 8, 12 and 13 refer to claims not meeting the requirement of PCT Rule 6.4(a), and thus are unclear.
3.  Claims Nos.: **7,9-11,14-16**  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2022/004259**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	111732548	A	02 October 2020	None			
KR	10-2020-0110250	A	23 September 2020	AU	2020-236300	A1	16 September 2021
				CA	3130478	A1	17 September 2020
				CN	113574057	A	29 October 2021
				EP	3915986	A1	01 December 2021
				WO	2020-185044	A1	17 September 2020
US	2013-0029944	A1	31 January 2013	AU	2009-238590	A1	29 October 2009
				BR	PI0910668	A2	24 September 2019
				CA	2723185	A1	29 October 2009
				CN	102066338	A	18 May 2011
				CN	103224497	A	31 July 2013
				EP	2271631	A2	12 January 2011
				EP	2271631	B1	04 July 2018
				JP	2011-518219	A	23 June 2011
				NZ	588830	A	30 November 2012
				US	2009-0298823	A1	03 December 2009
				US	8258144	B2	04 September 2012
				US	9139581	B2	22 September 2015
				WO	2009-131687	A2	29 October 2009
				WO	2009-131687	A3	07 January 2010
US	2007-0259904	A1	08 November 2007	AU	200-309013	B2	28 June 2012
				AU	2006-309013	A1	10 May 2007
				BR	122021011787	B1	25 January 2022
				BR	122021011788	B1	25 January 2022
				BR	PI0618179	A2	23 August 2011
				CA	2628283	A1	10 May 2007
				CA	2628283	C	27 June 2017
				CN	101370792	A	18 February 2009
				CN	101370792	B	20 March 2013
				CN	103626742	A	12 March 2014
				CN	103626742	B	26 April 2017
				CY	1118330	T1	28 June 2017
				DK	1951684	T3	24 October 2016
				EP	1951684	A1	06 August 2008
				EP	1951684	B1	13 July 2016
				ES	2595636	T3	02 January 2017
				HK	1121148	A1	17 April 2009
				HU	E028987	T2	30 January 2017
				HU	S2100020	I1	28 June 2021
				IL	191167	A	29 December 2008
				JP	2009-513703	A	02 April 2009
				JP	2013-056930	A	28 March 2013
				JP	5191391	B2	08 May 2013
				JP	5814903	B2	17 November 2015
				KR	10-1467723	B1	03 December 2014
				KR	10-1494468	B1	17 February 2015
				KR	10-2008-0066066	A	15 July 2008
				KR	10-2013-0100380	A	10 September 2013
				LT	1951684	T	10 November 2016
				LT	PA2021509	I1	10 June 2021

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2022/004259**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)		
		MX 362412 B	15 January 2019		
		MY 167260 A	14 August 2018		
		NL 301104 I1	19 May 2021		
		NL 301104 I2	17 June 2021		
		NO 20082447 L	30 July 2008		
		NO 342221 B1	16 April 2018		
		NZ 592990 A	25 January 2013		
		PL 1951684 T3	31 March 2017		
		PT 1951684 T	13 October 2016		
		RU 2008121807 A	10 December 2009		
		RU 2012103850 A	10 August 2013		
		RU 2012103851 A	10 August 2013		
		RU 2448959 C2	27 April 2012		
		RU 2589878 C2	10 July 2016		
		RU 2597364 C2	10 September 2016		
		TW 200804308 A	16 January 2008		
		TW I444368 B	11 July 2014		
		UA 109411 C2	25 August 2015		
		UA 109412 C2	25 August 2015		
		UA 99899 C2	25 October 2012		
		US 2007-0191405 A1	16 August 2007		
		US 2009-0275582 A1	05 November 2009		
		US 2009-0286789 A1	19 November 2009		
		US 2011-0212077 A1	01 September 2011		
		US 7528143 B2	05 May 2009		
		US 7825246 B2	02 November 2010		
		US 8133900 B2	13 March 2012		
		US 8138199 B2	20 March 2012		
		US 8604042 B2	10 December 2013		
		WO 2007-053452 A1	10 May 2007		
		ZA 200804083 B	30 September 2009		
<hr/>					
KR 10-2018-0097162	A	30 August 2018	EP 3587422 A2	01 January 2020	
			KR 10-2018-0132575	A	12 December 2018
			KR 10-2092812	B1	25 March 2020
			US 11208412	B2	28 December 2021
			US 2020-0239474	A1	30 July 2020
			WO 2018-155916	A2	30 August 2018
			WO 2018-155916	A3	06 December 2018
<hr/>					

<b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b> <b>C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/505(2006.01)i; C07D 239/42(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i</b>		
<b>B. 조사된 분야</b> 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 403/14(2006.01); A23L 29/00(2016.01); A23L 33/10(2016.01); A61K 31/506(2006.01); A61P 1/00(2006.01); C07D 239/42(2006.01); C07D 239/47(2006.01); C07D 401/04(2006.01); C07D 471/04(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, CPlus) & 키워드: 류신-풍부 반복 키나제 2(LRRK2, leucine-rich repeat kinase 2), 저해 활성(inhibition activity), 페닐(phenyl), 피리미딘(pyrimidine)		
<b>C. 관련 문헌</b>		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	CN 111732548 A (ZHEJIANG UNIVERSITY 등) 2020.10.02 페이지 33	1-5
X	KR 10-2020-0110250 A (보로노이바이오 주식회사 등) 2020.09.23 페이지 74	1-3,6
X	US 2013-0029944 A1 (SONG, Y. 등) 2013.01.31 단락 [0040]; 도면 8(화합물 293)	1-3,6
X	US 2007-0259904 A1 (NORONHA, G. 등) 2007.11.08 청구항 1, 82; 페이지 9(화합물 XLII)	1-5
X	KR 10-2018-0097162 A (국립암센터 등) 2018.08.30 청구항 1, 10; 표 1(화합물 129)	1-3,6
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일	
2022년06월29일 (29.06.2022)	2022년06월30일 (30.06.2022)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관	
대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)	허주형	
팩스 번호 +82-42-481-8578	전화번호 +82-42-481-5373	

제2기재란      일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1.  청구항: **14**  
 이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,  
 청구항 14는 수술 또는 치료에 의한 사람의 치치방법에 관한 것입니다(PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)).
  
2.  청구항: **8,12,13**  
 이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,  
 청구항 8, 12, 13은 PCT 규칙 6.4(a)의 규정을 충족시키지 않는 항을 인용하고 있으므로 불명료합니다.
  
3.  청구항: **7,9-11,14-16**  
 이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
CN 111732548 A	2020/10/02	없음	
KR 10-2020-0110250 A	2020/09/23	AU 2020-236300 A1	2021/09/16
		CA 3130478 A1	2020/09/17
		CN 113574057 A	2021/10/29
		EP 3915986 A1	2021/12/01
		WO 2020-185044 A1	2020/09/17
US 2013-0029944 A1	2013/01/31	AU 2009-238590 A1	2009/10/29
		BR PI0910668 A2	2019/09/24
		CA 2723185 A1	2009/10/29
		CN 102066338 A	2011/05/18
		CN 103224497 A	2013/07/31
		EP 2271631 A2	2011/01/12
		EP 2271631 B1	2018/07/04
		JP 2011-518219 A	2011/06/23
		NZ 588830 A	2012/11/30
		US 2009-0298823 A1	2009/12/03
		US 8258144 B2	2012/09/04
		US 9139581 B2	2015/09/22
		WO 2009-131687 A2	2009/10/29
		WO 2009-131687 A3	2010/01/07
US 2007-0259904 A1	2007/11/08	AU 200-309013 B2	2012/06/28
		AU 2006-309013 A1	2007/05/10
		BR 122021011787 B1	2022/01/25
		BR 122021011788 B1	2022/01/25
		BR PI0618179 A2	2011/08/23
		CA 2628283 A1	2007/05/10
		CA 2628283 C	2017/06/27
		CN 101370792 A	2009/02/18
		CN 101370792 B	2013/03/20
		CN 103626742 A	2014/03/12
		CN 103626742 B	2017/04/26
		CY 1118330 T1	2017/06/28
		DK 1951684 T3	2016/10/24
		EP 1951684 A1	2008/08/06
		EP 1951684 B1	2016/07/13
		ES 2595636 T3	2017/01/02
		HK 1121148 A1	2009/04/17
		HU E028987 T2	2017/01/30
		HU S2100020 I1	2021/06/28
		IL 191167 A	2008/12/29
		JP 2009-513703 A	2009/04/02
		JP 2013-056930 A	2013/03/28
		JP 5191391 B2	2013/05/08
		JP 5814903 B2	2015/11/17
		KR 10-1467723 B1	2014/12/03
		KR 10-1494468 B1	2015/02/17
		KR 10-2008-0066066 A	2008/07/15
		KR 10-2013-0100380 A	2013/09/10
		LT 1951684 T	2016/11/10
		LT PA2021509 I1	2021/06/10

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		MX 362412 B	2019/01/15
		MY 167260 A	2018/08/14
		NL 301104 I1	2021/05/19
		NL 301104 I2	2021/06/17
		NO 20082447 L	2008/07/30
		NO 342221 B1	2018/04/16
		NZ 592990 A	2013/01/25
		PL 1951684 T3	2017/03/31
		PT 1951684 T	2016/10/13
		RU 2008121807 A	2009/12/10
		RU 2012103850 A	2013/08/10
		RU 2012103851 A	2013/08/10
		RU 2448959 C2	2012/04/27
		RU 2589878 C2	2016/07/10
		RU 2597364 C2	2016/09/10
		TW 200804308 A	2008/01/16
		TW I444368 B	2014/07/11
		UA 109411 C2	2015/08/25
		UA 109412 C2	2015/08/25
		UA 99899 C2	2012/10/25
		US 2007-0191405 A1	2007/08/16
		US 2009-0275582 A1	2009/11/05
		US 2009-0286789 A1	2009/11/19
		US 2011-0212077 A1	2011/09/01
		US 7528143 B2	2009/05/05
		US 7825246 B2	2010/11/02
		US 8133900 B2	2012/03/13
		US 8138199 B2	2012/03/20
		US 8604042 B2	2013/12/10
		WO 2007-053452 A1	2007/05/10
		ZA 200804083 B	2009/09/30
KR 10-2018-0097162 A	2018/08/30	EP 3587422 A2	2020/01/01
		KR 10-2018-0132575 A	2018/12/12
		KR 10-2092812 B1	2020/03/25
		US 11208412 B2	2021/12/28
		US 2020-0239474 A1	2020/07/30
		WO 2018-155916 A2	2018/08/30
		WO 2018-155916 A3	2018/12/06