



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년03월08일
(11) 등록번호 10-2644788
(24) 등록일자 2024년03월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/04 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7034157
(22) 출원일자(국제) 2016년06월15일
심사청구일자 2021년05월10일
(85) 번역문제출일자 2017년11월24일
(65) 공개번호 10-2018-0014706
(43) 공개일자 2018년02월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/037697
(87) 국제공개번호 WO 2016/205418
국제공개일자 2016년12월22일
(30) 우선권주장
62/175,756 2015년06월15일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020130006417 A*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 41 항

(73) 특허권자
아사나 바이오사이언시스 엘엘씨
미국 뉴저지주 08807 브리지워터 세븐스 플로어
크로싱 블러바드 400
(72) 발명자
벤카테산 아라나파카 엠.
미국 뉴욕주 11374 레고 파크 #9케이 63번 로드
97-07
툼슨 스콧 케이.
미국 펜실베이니아주 19460 피닉스빌 길포드 씨클
75
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인태평양

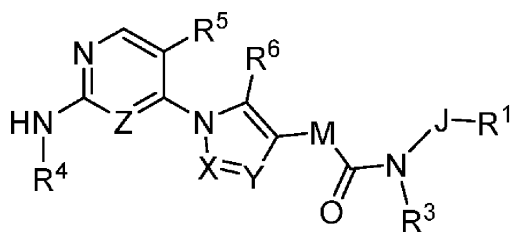
심사관 : 정승두

(54) 발명의 명칭 ERK1 및 ERK2의 헤테로사이클릭 억제제 및 암 치료에서 이의 용도

(57) 요약

본 출원은 신규한 헤테로사이클릭 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 또한 이러한 화합물의 제조 방법이 제공된다. 이러한 화합물은 ERK1/2의 억제에 유용하다. 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물(식 중, X, Y, Z, J, M, 및 R¹ 내지 R⁸은 본원에서 정의됨)을 투여함으로써, 이러한 화합물은 RAS/RAF/MEK/ERK 경로의 조절이상과 연관된 상태의 치료에 유용하다. 이러한 화합물을 이용하여 다양한 상태가 치료될 수 있고, 비정상적 세포 증식을 특징으로 하는 질환이 포함된다. 하나의 구현예에서, 질환은 암이다.

[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)

(72) 발명자

스미스 로저 에이.

미국 펜실베이니아주 19425 체스터 스프링스 베이베리 드라이브 206

레디 산지바 피.

미국 펜실베이니아주 19425 체스터 스프링스 펜크로프트 레인 2137

드왕 푸루쇼탐 엠.

인도 방갈로르 560022 예쉬완트푸르 오프 톱카르 로드 넘버 2 에이치엠티 메인 로드 플래티넘 시티 이-블록 이-3/03 플랫 넘버

할루르 구루링아파

인도 방갈로르 560032 카나카나agara 13번 에이 크로스 스트리 마사바니마사 #4

무라카라 찬드리카

인도 방갈로르 560062 카르나타카 카나카푸라 메인 로드 말라산드라 푸르바 하이랜드 #케이 1805

케티리 라그하바 레디

인도 방갈로르 560061 카르나타카 수브라마야푸우라 포스트 카리쉬마 힐스 쉬리 밀라야 넘버 227 에이치

몰랑기 라메쉬

인도 방갈로르 560064 카르나타카 예라한카호블리 자쿠르 플랜테이션 팜 코트 플랫 넘버 207

자이누딘 모드

인도 우타르프라데시 208001 칸푸르 베론군즈 페크 바그 95/34

(56) 선행기술조사문헌

W02006071644 A1*
KR1020030074814 A
KR1020070012555 A
W02005068468 A2

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

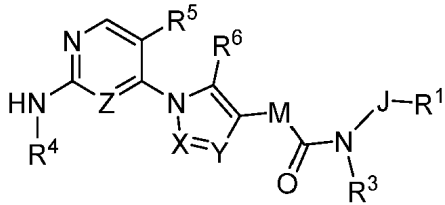
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체:

[화학식 I]



(식 중, R¹은 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 이는 할로겐, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노 C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-N-(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및/또는 헤테로아릴은 할로겐, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

J는 -C(R²)(R⁸)(CH₂)_n-으로부터 선택되는 링커기이고;

R²는 H, C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-N-(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N-(C₁₋₆알킬)₂, 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)이고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

R⁸은 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

또는 R², R⁸, 및 R² 및 R⁸이 둘 다 부착된 C 원자는 함께 연결되어 하이드록실, 할로겐, 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되는 3- 내지 10-원 사이클로알킬 또는 4- 내지 10-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

n은 0 내지 2이고;

R³은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로겐으로 치환되거나 비치환되고;

M은 결합 또는 NH이고;

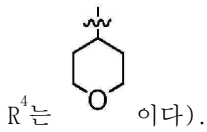
X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, C-R⁷, 또는 N이고;

Z는 CH 또는 N이고,

R⁵는 H, 할로겐, C₁₋₆알킬, 또는 OC₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로겐으로 치환되거나 비치환되고;

R⁶은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

R⁷은 C₁₋₆알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고; 및

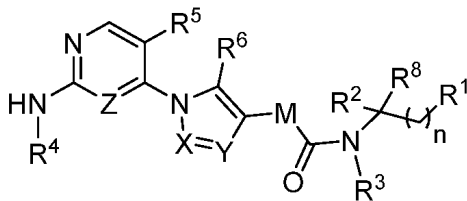


청구항 2

청구항 1에 있어서,

화학식 II를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체:

[화학식 II]



(식 중, R²는 C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-N-(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N(C₁₋₆알킬)₂, 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴) 이고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고; 및

R⁸은 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

대안적으로, R², R⁸, 및 R² 및 R⁸이 둘 다 부착된 C 원자는 함께 연결되어 3- 내지 10-원 사이클로알킬 또는 4- 내지 10-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 하이드록실, 할로젠, 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

R¹은 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 이는 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-N-(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및/또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

n은 0 내지 2이고;

R³은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

M은 결합 또는 NH이고;

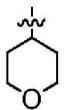
X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, C-R⁷, 또는 N이고;

Z는 CH 또는 N이고,

R⁵는 H, 할로젠, C₁₋₆알킬, 또는 OC₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

R⁶는 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

R⁷는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고; 및

R⁴는  이다).

청구항 3

청구항 2에 있어서,

R¹은 페닐, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이는 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 할로젠으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 4

청구항 2에 있어서,

R¹은 페닐, 피리딜, 티에닐, 또는 티아졸릴이고, 이는 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 할로젠으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 5

청구항 2에 있어서,

n은 0 또는 1인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 6

청구항 2에 있어서,

R²는 C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)이고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 및

R⁸이 H인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 7

청구항 2에 있어서,

R^2 는 CH_3 , CH_2OH , CH_2NH_2 , $-CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2NH$ - (테트라하이드로-2H-피란), 또는 $-CH_2NH-CH_2-$ (1H-피롤)이고, 및

R^8 은 H인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 8

청구항 2에 있어서,

R^3 은 H 또는 CH_3 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 9

청구항 2에 있어서,

M은 결합인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 10

청구항 2에 있어서,

X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, $C-R^7$, 또는 N이고; 및

R^7 은 CH_3 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 11

청구항 2에 있어서,

Z는 N인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 12

청구항 2에 있어서,

R^5 는 H, 할로젠, 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 13

청구항 2에 있어서,

R^6 은 H인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 14

청구항 2에 있어서,

R^1 은 페닐, 피리딜, 티에닐, 또는 티아졸릴이고, 이는 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 또는 아미노 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 할로젠으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

n은 0 또는 1이고;

R^2 는 C_{1-6} 알킬, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-O- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-N-(C_{1-6} 알킬)₂, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬-OH, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬-NH- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH-C(O)- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-O-C(O)- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{0-6} 알킬-(테트라하이드로-2H-피란), $-C(O)-$

NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N(C₁₋₆알킬)₂, 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(1H-피롤)이고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 할로젠, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고; 및

R⁸은 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

대안적으로, R², R⁸, 및 R² 및 R⁸이 둘 다 부착된 C 원자가 함께 연결되어 사이클로부틸을 형성하고, 이는 하이드록실로 치환되거나 비치환되고;

R³은 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

M은 결합 또는 NH이고;

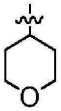
X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, C-R⁷, 또는 N이고;

Z는 CH 또는 N이고,

R⁵는 H, 할로젠, C₁₋₆알킬, 또는 OC₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

R⁶은 H이고;

R⁷은 C₁₋₆알킬이고; 및



R⁴은 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 15

청구항 2에 있어서,

R¹은 페닐, 피리딜, 티에닐, 또는 티아졸릴이고, 이는 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 할로젠으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

n은 0이고;

R²는 C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N(C₁₋₆알킬)₂, 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아틸)이고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 할로젠, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

R⁸은 H이고;

R³은 H이고;

M은 결합이고;

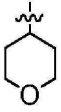
X는 CH이고;

Y는 N이고;

Z는 N이고;

R⁵는 H, 할로젠, 또는 C₁₋₆알킬이고;

R⁶은 H이고; 및



R⁴는 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 16

청구항 2에 있어서,

R¹은 페닐, 또는 티에닐이고, 이는 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 할로젠으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

n은 0이고;

R²는 C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N(C₁₋₆알킬)₂, 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)이고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 할로젠, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

R⁸은 H이고;

R³은 H이고;

M은 결합이고;

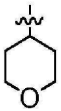
X는 CH이고;

Y는 N이고;

Z는 N이고;

R⁵는 CH₃이고;

R⁶은 H이고; 및



R⁴는 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 17

청구항 2에 있어서,

상기 화합물은 순수한 입체이성질체인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

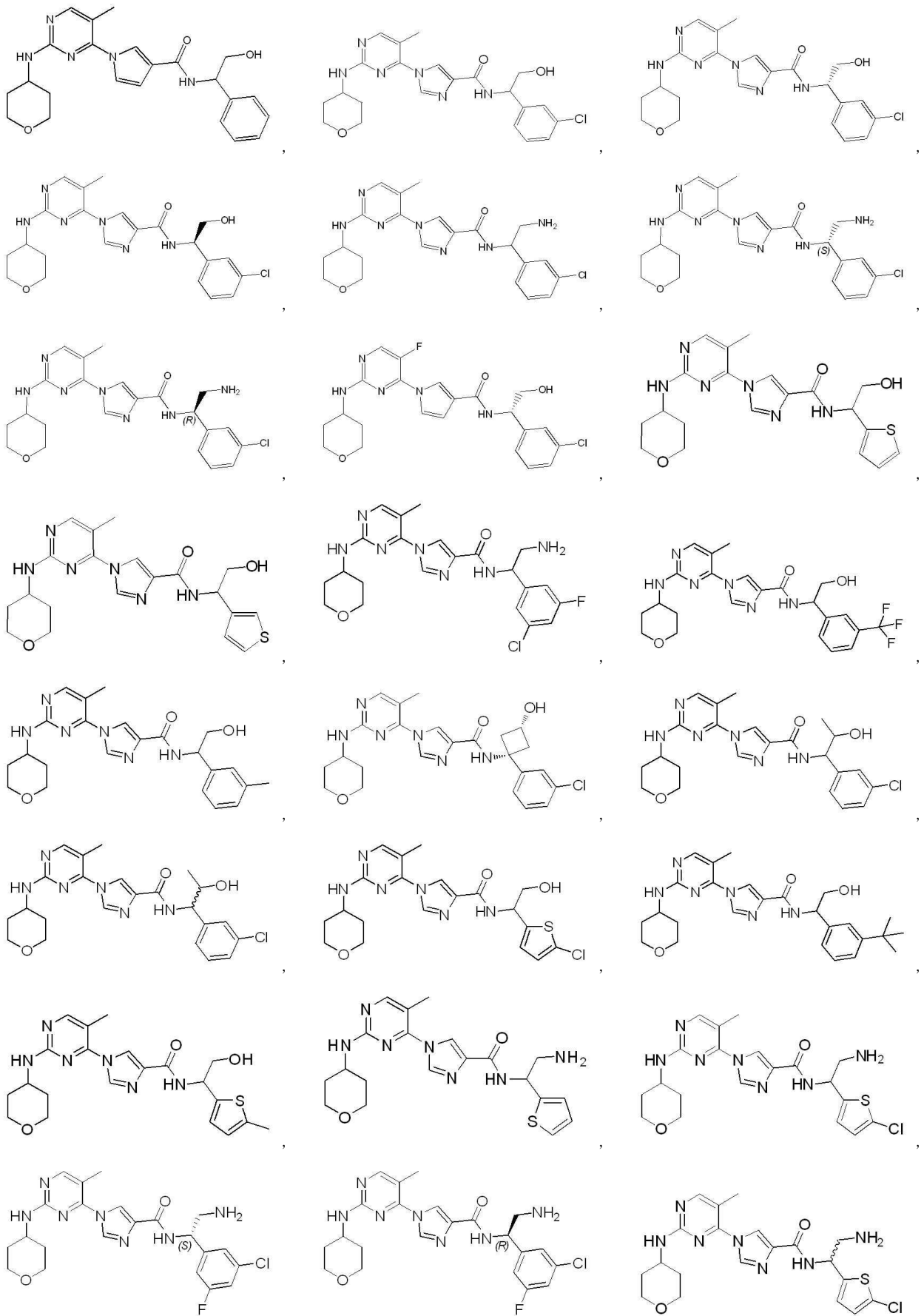
청구항 18

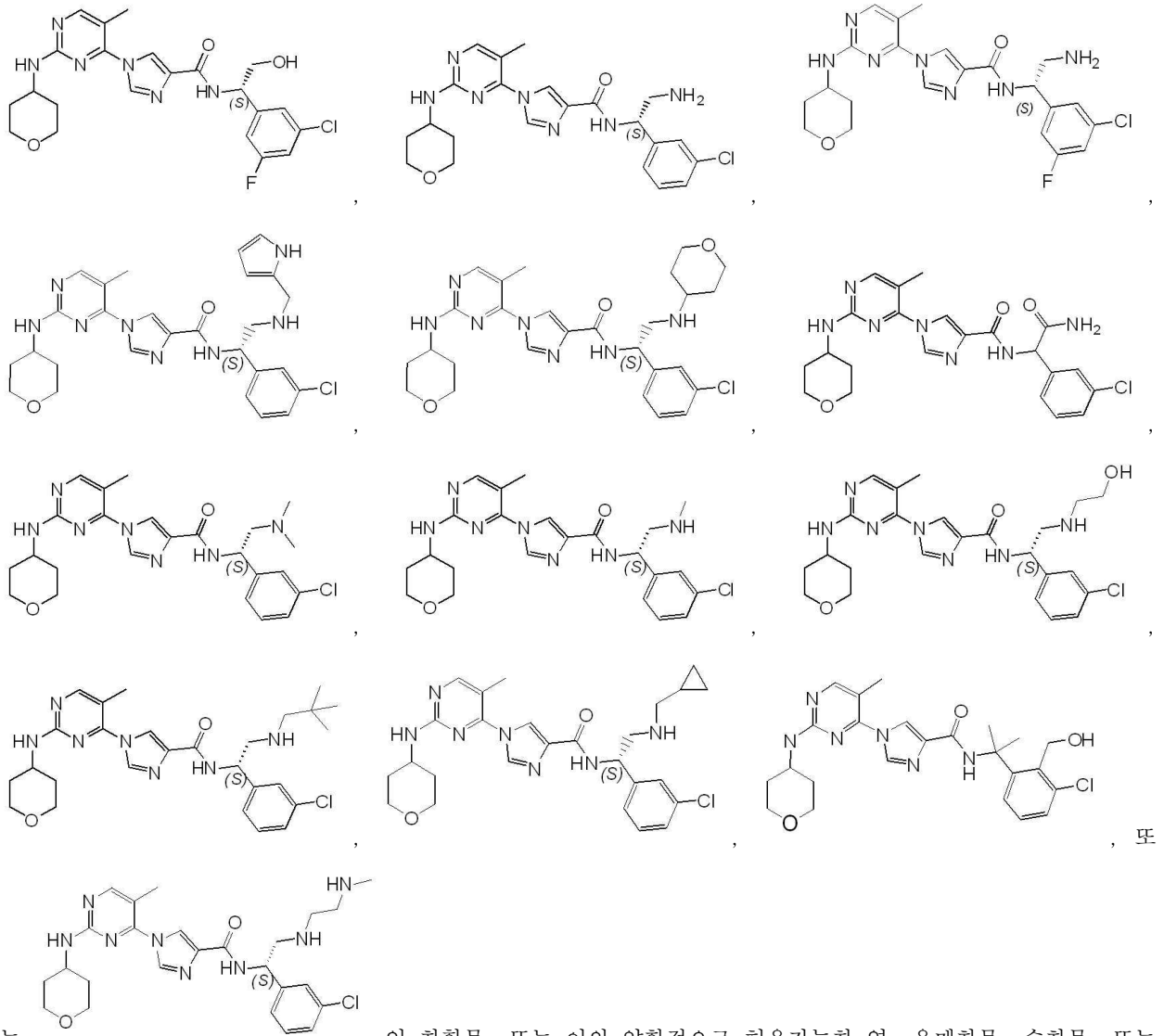
청구항 2에 있어서,

상기 화합물은 하이드로클로라이드, p-톨루엔설펜산, 벤젠설펜산, 또는 트리플루오로아세트산 염인 화합물의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

청구항 2에 있어서,





는 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 20

청구항 2의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 암의 치료에 사용하기 위한 조성물.

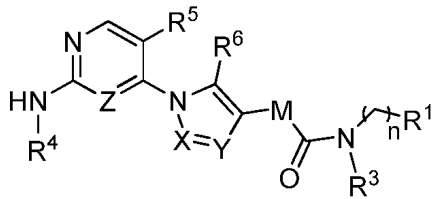
청구항 21

청구항 20에 있어서,
 상기 암은 전립선암, 두부암, 경부암, 안암, 구강암, 인후암, 식도암, 기관지암, 후두암, 인두암, 흉부암, 골암, 폐암, 결장암, 직장암, 위암, 방광암, 자궁암, 자궁경부암, 유방암, 난소암, 질암, 정소암, 피부암, 갑상샘암, 혈액암, 림프절암, 신장암, 간암, 창자암, 췌장암, 뇌암, 중추신경계암, 부신암, 피부암 또는 백혈병 또는 림프종인 조성물.

청구항 22

청구항 1에 있어서,
 화학식 III을 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체:

[화학식 III]



(식 중, R¹은 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 이는 할로겐, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노 C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-N-(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및/또는 헤테로아릴은 할로겐, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

n은 1 내지 2이고;

R³은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로겐으로 치환되거나 비치환되고;

M은 결합 또는 NH이고;

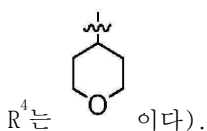
X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, C-R⁷, 또는 N이고;

Z는 CH 또는 N이고,

R⁵은 H, 할로겐, C₁₋₆알킬, 또는 OC₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로겐으로 치환되거나 비치환되고;

R⁶은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로겐으로 치환되거나 비치환되고;

R⁷은 C₁₋₆알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로겐으로 치환되거나 비치환되고; 및



청구항 23

청구항 22에 있어서,

R¹은 페닐, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이는 할로겐, C₁₋₆알킬, CN, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 할로겐으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 24

청구항 22에 있어서,

R¹은 페닐, 피리딜, 티에닐, 또는 티아졸릴이고, 이는 할로겐, C₁₋₆알킬, CN, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬

은 할로젠으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 25

청구항 22에 있어서,

n은 1인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 26

청구항 22에 있어서,

R³은 H 또는 CH₃인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 27

청구항 22에 있어서,

M은 결합인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 28

청구항 22에 있어서,

X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, C-R⁷, 또는 N이고; 및

R⁷은 CH₃인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 29

청구항 22에 있어서,

Z는 N인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 30

청구항 22에 있어서,

R⁵은 H, 할로젠, 또는 C₁₋₆알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 31

청구항 22에 있어서,

R⁶은 H인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 32

청구항 22에 있어서,

R¹은 페닐, 피리딜, 티에닐, 또는 티아졸릴이고, 이는 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 할로젠으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

n은 1이고;

R³은 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

M은 결합 또는 NH이고;

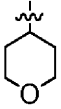
X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, C-R⁷, 또는 N이고;

Z는 CH 또는 N이고,

R⁵는 H, 할로겐, C₁₋₆알킬, 또는 OC₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로겐으로 치환되거나 비치환되고;

R⁶은 H이고;

R⁷은 C₁₋₆알킬이고; 및



R⁴는 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 33

청구항 22에 있어서,

R¹은 페닐, 피리딜, 티에닐, 또는 티아졸릴이고, 이는 할로겐, C₁₋₆알킬, CN, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 할로겐으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

n은 1이고;

R³은 H이고;

M은 결합이고;

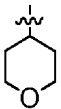
X는 CH이고;

Y는 N이고;

Z는 N이고;

R⁵는 H, 할로겐, 또는 C₁₋₆알킬이고;

R⁶은 H이고; 및



R⁴는 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 34

청구항 22에 있어서,

R¹은 페닐, 또는 티에닐이고, 이는 할로겐, C₁₋₆알킬, CN, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬은 할로겐으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

n은 1이고;

R³은 H이고;

M은 결합이고;

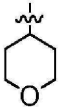
X는 CH이고;

Y는 N이고;

Z는 N이고;

R⁵는 CH₃이고;

R⁶은 H이고; 및



R⁴는 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 35

청구항 22에 있어서,

R¹은 페닐이고, 이는 할로겐, CH₃, C(CH₃)₃, CF₃, CH₂C(O)CH₃, CH₂C(O)CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, C(CH₃)₂OH, 또는 CH₂NH₂로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

n은 1이고;

R³은 H이고;

M은 결합이고;

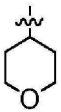
X는 CH이고;

Y는 N이고;

Z는 N이고,

R⁵는 CH₃이고;

R⁶은 H이고; 및



R⁴는 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 36

청구항 22에 있어서,

R¹은 페닐이고, 이는 F, Cl, CH₂OH, 또는 CH₂NH₂로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되고, 적어도 하나의 오르소 위치가 CH₂OH 또는 CH₂NH₂로 치환되며;

n은 1이고;

R³은 H이고;

M은 결합이고;

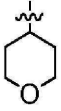
X는 CH이고;

Y는 N이고;

Z는 N이고,

R⁵는 CH₃이고;

R⁶은 H이고; 및



R⁴는 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 37

청구항 22에 있어서,

상기 화합물은 순수한 입체이성질체인 화합물.

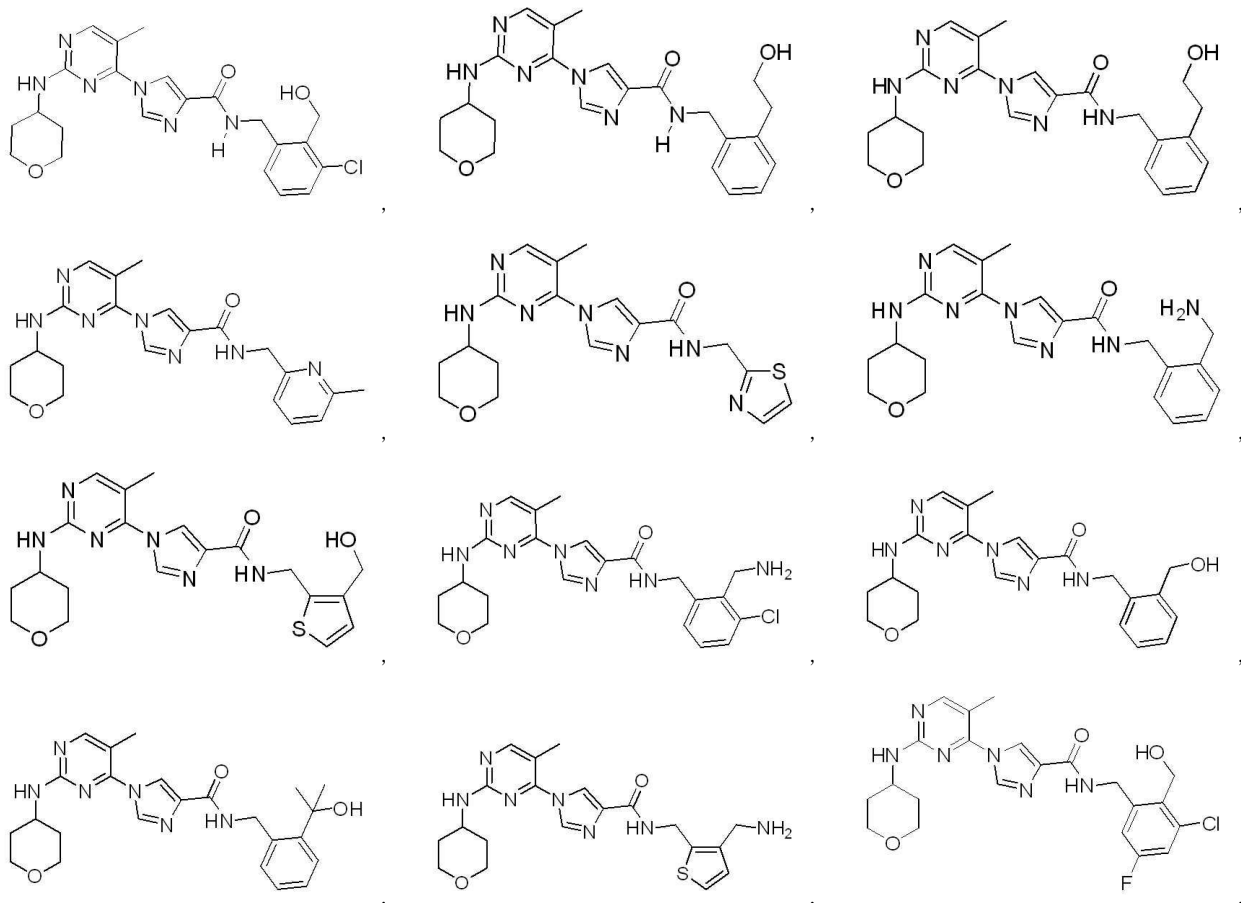
청구항 38

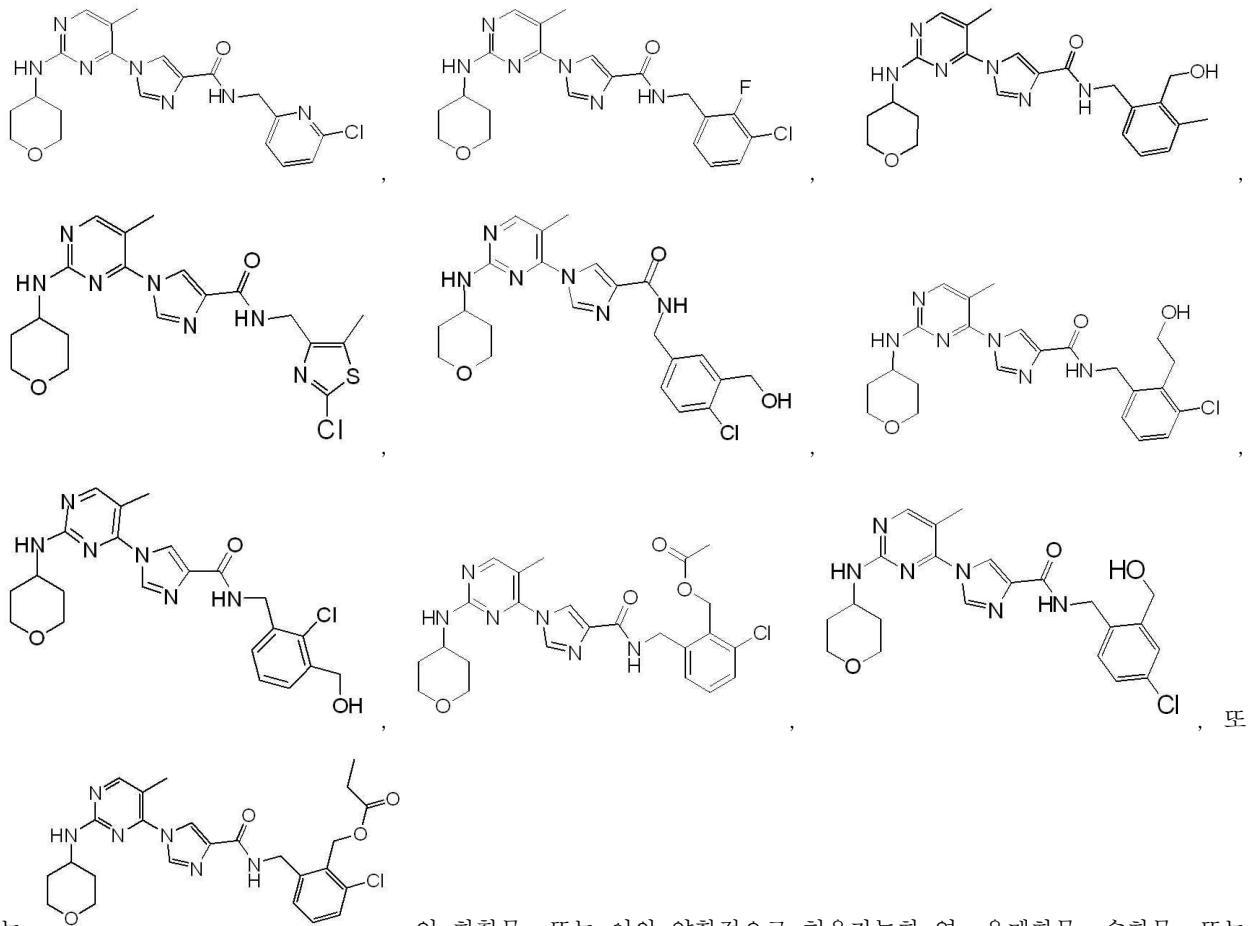
청구항 22에 있어서,

상기 화합물은 하이드로클로라이드, p-톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 또는 트리플루오로아세트산 염인 화합물의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 39

청구항 22에 있어서,





는 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.

청구항 40

청구항 22의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 입체이성질체, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 암의 치료에 사용하기 위한 조성물.

청구항 41

청구항 40에 있어서,

상기 암은 전립선암, 두부암, 경부암, 안암, 구강암, 인후암, 식도암, 기관지암, 후두암, 인두암, 흉부암, 골암, 폐암, 결장암, 직장암, 위암, 방광암, 자궁암, 자궁경부암, 유방암, 난소암, 질암, 정소암, 피부암, 갑상샘암, 혈액암, 림프절암, 신장암, 간암, 창자암, 췌장암, 뇌암, 중추신경계암, 부신암, 피부암 또는 백혈병 또는 림프종인 조성물.

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

- 청구항 46
- 삭제
- 청구항 47
- 삭제
- 청구항 48
- 삭제
- 청구항 49
- 삭제
- 청구항 50
- 삭제
- 청구항 51
- 삭제
- 청구항 52
- 삭제
- 청구항 53
- 삭제
- 청구항 54
- 삭제
- 청구항 55
- 삭제
- 청구항 56
- 삭제
- 청구항 57
- 삭제
- 청구항 58
- 삭제
- 청구항 59
- 삭제
- 청구항 60
- 삭제
- 청구항 61
- 삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 2015년 6월 15일에 출원된 U.S. 가출원 번호 62/175,756을 우선권으로 청구하며, 그 개시가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **발명 분야**

[0004] 본 발명은 ERK1 및 ERK2의 억제제로서 유용한 신규한 헥테로사이클릭 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 이러한 화합물을 함유하는 조성물, 및 이의 이용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] ERK1 및 ERK2("ERK1/2"로 총칭됨)는 특히, 때때로 미토겐-활성화 단백질 키나제(MAPK) 경로로 표시되는 Ras-Raf-MEK-ERK 신호 전달 경로에 참여하는 관련된 단백질-세린/트레오닌 키나제이다. 상기 경로는 하나 이상의 세포 증식, 생존, 접착, 사이클 진행, 이동, 분화, 대사, 및 전사를 포함하는 여러 기본적 세포 과정의 조절에서 중추적 역할을 담당하는 것으로 여겨진다. MAPK 경로의 활성화는 폐암, 결장암, 췌장암, 신장암, 및 난소암을 포함하는 여러 종양 유형에서 보고되었다. 따라서, 활성화를 감소시킬 수 있는 물질이 가능한 치료에 대한 관심의 대상이 될 수 있다.

[0006] ERK1/2는 트레오닌 및 티로신 잔기 모두, 즉 Tyr204/187 및 Thr202/185의 인산화를 통해 MEK에 의해 활성화되는 것으로 나타난다. 일단 활성화되면, ERK1/2는 100가지를 초과하는 기질의 세린/트레오닌 잔기의 인산화를 촉매하며, 모두 암 표현형의 특징인 세포 성장, 증식, 생존, 혈관신생 및 분화에 연결되는 세포질 및 핵 단백질을 모두 활성화한다. 이에 따라, 종양 성장을 억제하기 위한 방식으로 ERK1/2 억제제를 개발하고 사용하기 위해 ERK를 표적화하는 것이 유익할 수 있다.

[0007] 또한, ERK 억제제는 다른 MAPK 억제제와의 조합에서 유용성을 가질 수 있다. 최근에, 연구자들은 소분자 억제제에 의한 MEK 및 ERK의 이중 억제가 상승적이고 MEK 억제제에 대한 획득된 내성을 극복하는 작용을 함을 보고하였다. 문헌[Hatzivassiliou et al., ERK Inhibition Overcomes Acquired Resistance to MEK Inhibition, *Mol. Cancer Ther.* 2012, 11, 1143-1154]를 참고한다.

[0008] 소분자 ERK 억제제는 문헌[U.S. 특허 번호 6,743,941, U.S. 특허 번호 8,546,404, 및 Ren et al., Discovery of Highly Potent, Selective and Efficacious Small Molecule Inhibitors of ERK1/2, *J. Med. Chem.*, 2015, 58(4), 1976-1991]을 포함하는 문헌에서 보고되었다. 소수의 ERK 억제제(예컨대, BVD-523 및 GDC-0994)는 초기

임상 개발 중이다. 그러나, 후기 임상 시험으로 진행된 ERK 억제제는 보고된 바 없었다. 따라서, 암 치료를 위해 개선되고 유효한 ERK1/2 억제제의 개발에 대한 필요성이 계속되고 있다.

발명의 내용

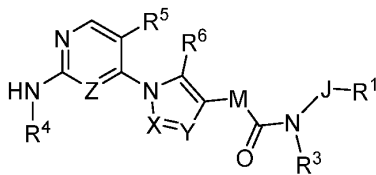
해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0009] 발명의 요약

[0010] 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물(prodrug), 용매화물(solvate), 수화물(hydrate), 또는 입체이성질체를 기재한다:

[0011] [화학식 I]



[0012] 식 중,

[0013] R¹은 치환 또는 비치환 C₆₋₁₂알킬 또는 치환 또는 비치환 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고;

[0014] J는 -C(R²)(R⁸)(CH₂)_n-으로부터 선택되는 링커기이고;

[0015] R² 및 R⁸은 각각 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-N-(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N-(C₁₋₆알킬)₂, 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)이고, 여기서 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 치환되거나 비치환되고;

[0016] 또는 R², R⁸, 및 R² 및 R⁸이 둘 다 부착된 C 원자는 함께 연결되어 3- 내지 10-원 사이클로알킬 또는 4- 내지 10-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고, 여기서 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리는 치환되거나 비치환되고;

[0017] n은 0 내지 6이고;

[0018] R³은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

[0019] M은 결합 또는 NH이고;

[0020] X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, C-R⁷, 또는 N이고;

[0021] Z는 CH 또는 N이고,

[0022] R⁵는 H, 할로젠, C₁₋₆알킬, 또는 -O-C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

[0023] R⁶은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

- [0025] R^7 은 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고; 및
- [0026] R^4 는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-10} 사이클로알킬, 치환 또는 비치환 C_{4-10} 사이클로알케닐, 치환 또는 비치환 4- 내지 10-원 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 페닐, 치환 또는 비치환 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 $-C_{1-6}$ 알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), 치환 또는 비치환 $-C_{1-6}$ 알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴), 또는 치환 또는 비치환 $-C_{1-6}$ 알킬-페닐이다.
- [0027] 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체를 기재하며,
- [0028] 식 중, R^1 은 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 이는 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-N-(C_{1-6} 알킬) $_2$, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬-OH, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬-NH- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH-C(O)- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-O-C(O)- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{0-6} 알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), 또는 $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{0-6} 알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및/또는 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, NH_2 , 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 또는 아미노 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;
- [0029] J는 $-C(R^2)(R^8)(CH_2)_n$ 이고
- [0030] R^2 및 R^8 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-N-(C_{1-6} 알킬) $_2$, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬-OH, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬-NH- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH-C(O)- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-O-C(O)- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{0-6} 알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)-N-(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, 또는 $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{0-6} 알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)이고, 여기서 C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, NH_2 , 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 또는 아미노 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;
- [0031] 또는 R^2 , R^8 , 및 R^2 및 R^8 이 둘 다 부착된 C 원자는 함께 연결되어 3- 내지 10-원 사이클로알킬 또는 4- 내지 10-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고, 여기서 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 하이드록실, 할로젠, 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;
- [0032] n은 0 내지 6이고;
- [0033] R^3 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;
- [0034] M은 결합 또는 NH이고;
- [0035] X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, $C-R^7$, 또는 N이고;
- [0036] R^7 은 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;
- [0037] Z는 CH 또는 N이고;
- [0038] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 또는 OC_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;
- [0039] R^6 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고; 및
- [0040] R^4 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{4-10} 사이클로알케닐, $-C_{1-6}$ 알킬-페닐, $-C_{1-6}$ 알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴),

- [0057] N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0058] (S)-N-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0059] 1-(2-((2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0060] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0061] N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0062] N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0063] N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((R)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0064] 1-(2-(크로만-6-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0065] N-(1-(3-클로로-페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로-3-모르폴리노페닐)아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0066] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0067] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)-아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0068] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((4-모르폴리노페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0069] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0070] (R)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0071] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0072] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-플루오로-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0073] N-(2-하이드록시-1-(티오펜-2-일)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0074] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0075] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0076] (S)-N-(2-(((1H-피롤-2-일)-메틸)-아미노)-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0077] (S)-N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0078] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-

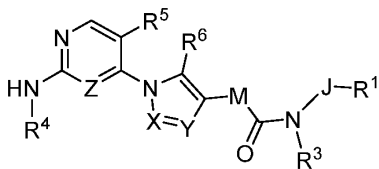
4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;

- [0079] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-((2-하이드록시에틸)아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드; 및
- [0080] N-(3-클로로-5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드.
- [0081] 본 발명은 추가로 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 벤젠설포산 염;
- [0082] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)-에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 벤젠설포산 염; 및
- [0083] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 벤젠설포산 염으로부터 선택되는 청구항 1의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 기재한다.
- [0084] 본 발명은 추가로 이러한 화합물을 함유하는 조성물, 및 ERK1/2의 억제에 의해 치료가능한 상태의 치료에서 이의 이용 방법에 관한 것이다.
- [0085] 하나의 구현예에서, 상태는 전립선암, 두부암, 경부암(neck cancer), 안암, 구강암, 인후암, 식도암, 기관지암, 후두암, 인두암, 흉부암, 골암, 폐암, 결장암, 직장암, 위암, 방광암, 자궁암, 자궁경부암, 유방암, 난소암, 질암, 정소암, 피부암, 갑상샘암, 혈액암, 림프절암, 신장암, 간암, 창자암, 췌장암, 뇌암, 중추신경계암, 부신암, 피부암 또는 백혈병 또는 림프종이다.

[0086] **발명의 상세한 설명**

[0087] 본 발명은 화학식 I의 ERK1 및 ERK2의 신규한 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0088] [화학식 I]



- [0089] .
- [0090] 식 중,
- [0091] R¹은 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 이는 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-N-(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)로부터 선택되는 1-3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및/또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1-3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;
- [0092] J는 -C(R²)(R⁸)(CH₂)_n-으로부터 선택되는 링커기이고;
- [0093] R² 및 R⁸은 각각 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-N-(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N-(C₁₋₆알킬)₂, 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지

6-원 헤테로아릴)이고, 여기서 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

[0094] 또는 R², R⁸, 및 R² 및 R⁸이 둘 다 부착된 C 원자는 함께 연결되어 3- 내지 10-원 사이클로알킬 또는 4- 내지 10-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고, 여기서 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리는 하이드록실, 할로젠, 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

[0095] n은 0 내지 6이고;

[0096] R³은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

[0097] M은 결합 또는 NH이고;

[0098] X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, C-R⁷, 또는 N이고;

[0099] Z는 CH 또는 N이고,

[0100] R⁵는 H, 할로젠, C₁₋₆알킬, 또는 OC₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

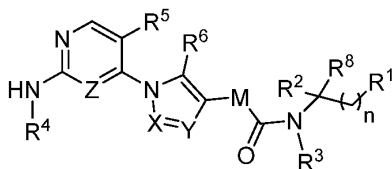
[0101] R⁶은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

[0102] R⁷은 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고; 및

[0103] R⁴는 C₁₋₆알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬, C₄₋₁₀사이클로알케닐, -C₁₋₆알킬-페닐, -C₁₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴), C₁₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), 4- 내지 10-원 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴 이고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴은 할로젠, CN, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N-(C₁₋₆알킬)₂, -O-C₁₋₆알킬-NH₂, -O-C₁₋₆알킬-NH-(C₁₋₆알킬), -O-C₁₋₆알킬-N(C₁₋₆알킬)₂, 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴, -C(O)-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -O-페닐, -O-C₁₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), C₁₋₆알킬, C₂₋₆알키닐, 하이드록실, C₁₋₆알콕실, 또는 하이드록시C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 및 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, -C(O)-C₁₋₆알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다.

[0104] 하나의 양태에서, 본 발명은 화학식 II의 ERK1 및 ERK2의 신규한 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0105] [화학식 II]



[0106]

[0107] 식 중, R¹은 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 이는 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노 C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-N-(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및/또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

- [0108] n은 0 내지 6이고;
- [0109] R^2 는 C_{1-6} 알킬, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-N-(C_{1-6} 알킬)₂, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬-OH, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬-NH- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH-C(O)- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-O-C(O)- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{0-6} 알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)-N(C_{1-6}알킬)_2$, 또는 $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{0-6} 알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)이고, 여기서 C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, NH_2 , 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 또는 아미노 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고; 및
- [0110] R^8 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0111] 대안적으로, R^2 , R^8 , 및 R^2 및 R^8 이 둘 다 부착된 C 원자는 함께 연결되어 3- 내지 10-원 사이클로알킬 또는 4- 내지 10-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하며, 여기서 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 하이드록실, 할로젠, 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;
- [0112] R^3 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;
- [0113] M은 결합 또는 NH이고;
- [0114] X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, $C-R^7$, 또는 N이고;
- [0115] Z는 CH 또는 N이고,
- [0116] R^5 는 H, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 또는 $O-C_{1-6}$ 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;
- [0117] R^6 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;
- [0118] R^7 은 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고; 및
- [0119] R^4 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{4-10} 사이클로알케닐, $-C_{1-6}$ 알킬-페닐, $-C_{1-6}$ 알킬-(5 내지 6-원 헤테로아릴), $-C_{1-6}$ 알킬-(4 내지 6-원 헤테로사이클릴), 4- 또는 10-원 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴은 할로젠, CN, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)-N-(C_{1-6}알킬)_2$, $-O-C_{1-6}알킬-NH_2$, $-O-C_{1-6}알킬-NH-(C_{1-6}알킬)$, $-O-C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)_2$, 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴, $-C(O)-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴)$, $-O-페닐$, $-O-C_{1-6}알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴)$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, 하이드록실, C_{1-6} 알록실, 또는 하이드록시 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 및 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-C(O)-C_{1-6}알킬$, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다.
- [0120] 하나의 구현예에서, 화학식 II의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체는
- [0121] 식 중, R^1 은 페닐, 피리딜, 티에닐, 또는 티아졸릴이고, 이는 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 또는 아미노 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로젠으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;
- [0122] n은 0 내지 1이고;
- [0123] R^2 는 C_{1-6} 알킬, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-N-(C_{1-6} 알킬)₂, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬-OH, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬-NH- C_{1-6} 알킬,

-C₁₋₆알킬-NH-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N(C₁₋₆알킬)₂, 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)이고, 여기서 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고; 및

- [0124] R⁸은 H 또는 C₁₋₆알킬이고;
- [0125] 대안적으로, R², R⁸, 및 R² 및 R⁸이 둘 다 부착된 C 원자는 함께 연결되어 3- 내지 6-원 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고, 여기서 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 하이드록실, 할로젠, 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;
- [0126] R³은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~3개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;
- [0127] M은 결합 또는 NH이고;
- [0128] X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, C-R⁷, 또는 N이고;
- [0129] Z는 CH 또는 N이고,
- [0130] R⁵는 H, 할로젠, C₁₋₆알킬, 또는 O-C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~3개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;
- [0131] R⁶은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~3개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;
- [0132] R⁷은 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~3개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고; 및
- [0133] R⁴는 C₁₋₆알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬, C₄₋₁₀사이클로알케닐, -C₁₋₆알킬-페닐, -C₁₋₆알킬-(5 내지 6-원 헤테로아릴), -C₁₋₆알킬-(4 내지 6-원 헤테로사이클릴), 4- 또는 10-원 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴은 할로젠, CN, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N(C₁₋₆알킬)₂, -O-C₁₋₆알킬-NH₂, -O-C₁₋₆알킬-NH-(C₁₋₆알킬), -O-C₁₋₆알킬-N(C₁₋₆알킬)₂, 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴, -C(O)-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -O-페닐, -O-C₁₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), C₁₋₆알킬, C₂₋₆알키닐, 하이드록실, C₁₋₆알콕실, 또는 하이드록시C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 및 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, -C(O)-C₁₋₆알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다.
- [0134] 하나의 구현예에서, R¹은 치환 또는 비치환 C₆₋₁₂아릴 또는 치환 또는 비치환 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 하나의 구현예에서, R¹은 페닐 또는 O, N 또는 S로부터 선택되는 1~2개 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-N(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및/또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R¹은 페닐, 피리딜, 티에닐, 또는 티아졸릴이고, 이는 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 C₁₋₆알킬은 할로젠으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R¹은 페닐, 피리

딜, 티에닐, 또는 티아졸릴이고, 이는 F, Cl, C₁₋₃알킬, CN, 하이드록시C₁₋₃알킬, 또는 아미노C₁₋₃알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 C₁₋₃알킬은 F로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R¹은 페닐, 피리딜, 티에닐, 또는 티아졸릴이고, 이는 F, Cl, CH₃, -C(CH₃)₃, CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CN, 또는 -C(CH₃)₂OH로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R¹은 페닐이고, 이는 F, Cl, CH₃, -C(CH₃)₃, CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CN, 또는 -C(CH₃)₂OH로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다.

[0135] 하나의 구현예에서, n은 0 내지 6이다. 하나의 구현예에서, n은 0 내지 2이다. 하나의 구현예에서, n은 0 내지 1이다. 하나의 구현예에서, n은 0이다.

[0136] 하나의 구현예에서, R²는 C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-N-(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N(C₁₋₆알킬)₂, 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)이고, 여기서 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고; 및 R⁸은 H 또는 C₁₋₆알킬이다. 하나의 구현예에서, R²는 C₁₋₃알킬, 하이드록시C₁₋₃알킬, 아미노C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬-O-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬-NH-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬-N-(C₁₋₃알킬)₂, -C₁₋₃알킬-NH-C₁₋₃알킬-OH, -C₁₋₃알킬-NH-C₁₋₃알킬-C₃₋₆사이클로알킬, -C₁₋₃알킬-NH-C₁₋₃알킬-NH-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬-NH-C(O)-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬-O-C(O)-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬-NH-C₀₋₃알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₃알킬, -C(O)-N(C₁₋₃알킬)₂, 또는 -C₁₋₃알킬-NH-C₀₋₃알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)이고, 여기서 C₁₋₃알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₃알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₃알킬, 또는 아미노C₁₋₃알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고; 및 R⁸은 H 또는 C₁₋₃알킬이다. 하나의 구현예에서, R²는 C₁₋₃알킬, 하이드록시C₁₋₃알킬, 아미노C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬-NH-C₁₋₃알킬, -C₁₋₃알킬-NH-C₁₋₃알킬-OH, -C₁₋₃알킬-NH-C₀₋₃알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), 또는 -C₁₋₃알킬-NH-C₀₋₃알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)이고; 및 R⁸은 H이다. 하나의 구현예에서, R²는 CH₃, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂OCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NH(CH₃), -CH₂NHCH₂CH₂OH, -CH₂NHC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH(NH₂)CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -CH₂NH-(테트라하이드로-2H-피란), 또는 -CH₂NHCH₂-(피롤)이고; 및 R⁸은 H이다. 하나의 구현예에서, R²는 CH₃, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NH(CH₃), -CH₂NHCH₂CH₂OH, -CH₂NH-(테트라하이드로-2H-피란), 또는 -CH₂NHCH₂-(피롤)이고; 및 R⁸은 H이다. 하나의 구현예에서, R²는 -CH₂OH 또는 -CH₂NH₂이고; 및 R⁸은 H이다.

[0137] 또 다른 구현예에서, R², R⁸, 및 R² 및 R⁸이 둘 다 부착된 C 원자는 함께 연결되어 3- 내지 6-원 사이클로알킬 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고, 여기서 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 하이드록실, 할로젠, 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R², R⁸, 및 R² 및 R⁸이 둘 다 부착된 C 원자는 함께 연결되어 3- 내지 6-원 사이클로알킬을 형성하고, 이는 하이드록실로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R², R⁸, 및 R² 및 R⁸이 둘 다 부착된 C 원자는 함께 연결되어 사이클로부틸을 형성하며, 이는 하이드록실로 치환되거나 비치환된다.

[0138] 하나의 구현예에서, R³은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R³은 H 또는 C₁₋₃알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~3개 할로젠으로 치환되거나 비치환될 수 있다. 하

나의 구현예에서, R³은 H 또는 CH₃이다.

[0139] 하나의 구현예에서, M은 결합 또는 NH이다. 하나의 구현예에서, M은 결합이다.

[0140] 하나의 구현예에서, X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, C-R⁷, 또는 N이다. 하나의 구현예에서, X는 CH, C-CH₃ 또는 N이다. 하나의 구현예에서, X는 CH이다. 하나의 구현예에서, Y는 CH, C-CH₃ 또는 N이다. 하나의 구현예에서, Y는 N이다.

[0141] 하나의 구현예에서, R⁷은 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로겐으로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁷은 C₁₋₆알킬이다. 하나의 구현예에서, R⁷은 CH₃이다.

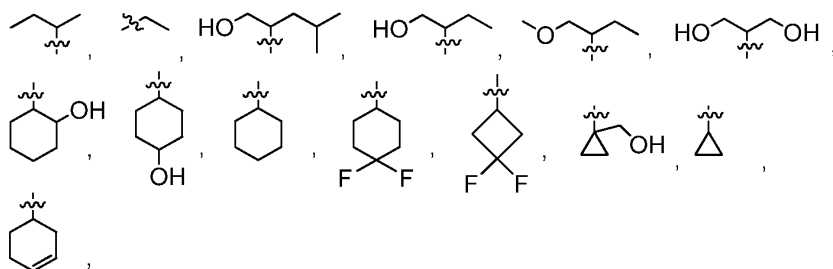
[0142] 하나의 구현예에서, Z는 CH 또는 N이다. 하나의 구현예에서, Z는 N이다.

[0143] 하나의 구현예에서, R⁵는 H, 할로겐, C₁₋₆알킬, 또는 O-C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로겐으로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁵은 H, Cl, F, C₁₋₃알킬, 또는 -O-C₁₋₃알킬이고, 여기서 C₁₋₃알킬은 1~3개 할로겐으로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁵는 H, Cl, F, CH₃, 또는 -OCH₃이다.

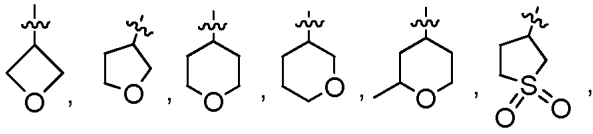
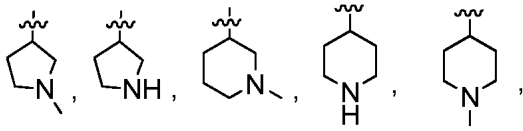
[0144] 하나의 구현예에서, R⁶은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로겐으로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁶은 H 또는 CH₃이다. 하나의 구현예에서, R⁶은 H이다.

[0145] 하나의 구현예에서, R⁴는 C₁₋₆알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬, C₄₋₁₀사이클로알케닐, -C₁₋₆알킬-페닐, -C₁₋₆알킬-(5 내지 6-원 헤테로아릴), -C₁₋₆알킬-(4 내지 6-원 헤테로사이클릴), 4- 또는 10-원 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴은 할로겐, CN, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N-(C₁₋₆알킬)₂, -O-C₁₋₆알킬-NH₂, -O-C₁₋₆알킬-NH-(C₁₋₆알킬), -O-C₁₋₆알킬-N(C₁₋₆알킬)₂, 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴, -C(O)-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -O-페닐, -O-C₁₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), C₁₋₆알킬, C₂₋₆알키닐, 하이드록실, C₁₋₆알콕실, 또는 하이드록시C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 및 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 할로겐, C₁₋₆알킬, -C(O)-C₁₋₆알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다.

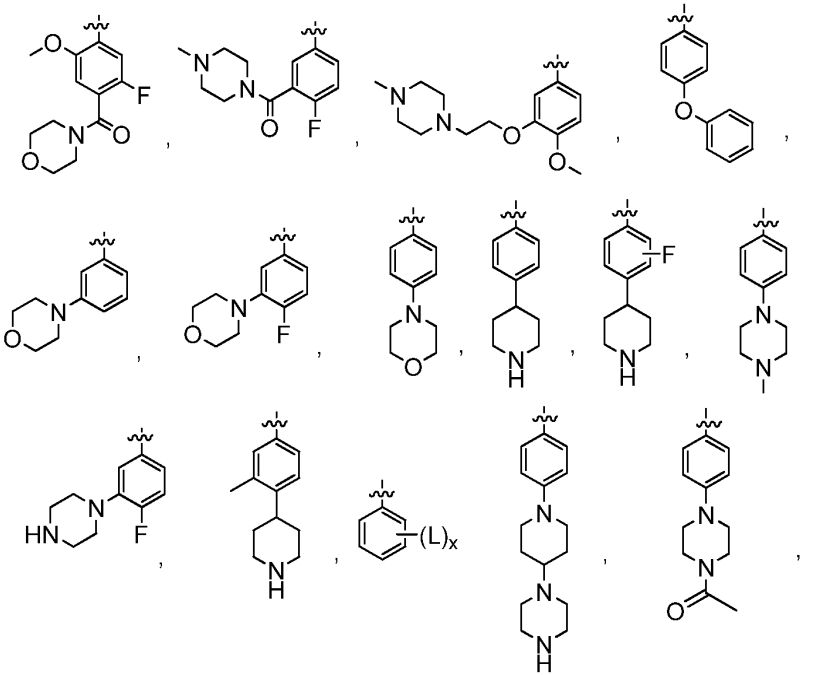
[0146] 하나의 구현예에서, R⁴는



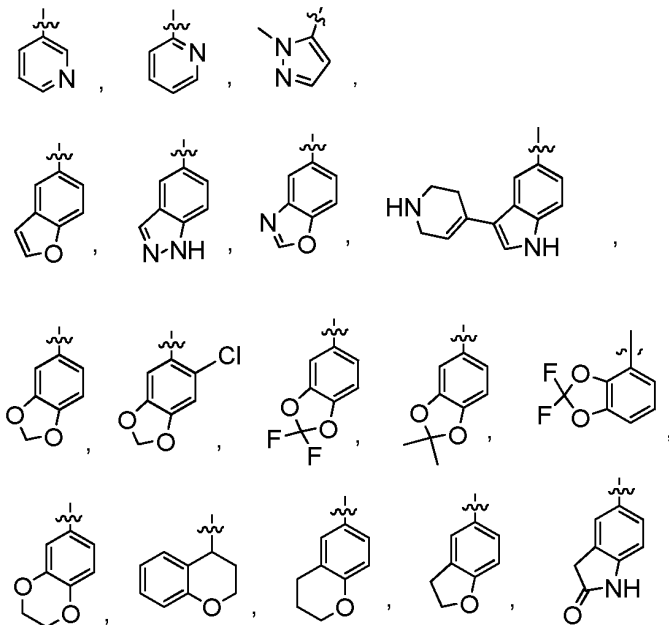
[0147]



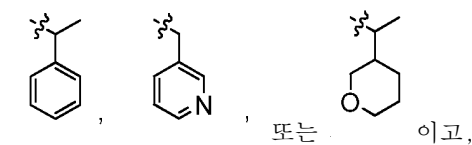
[0148]



[0149]



[0150]

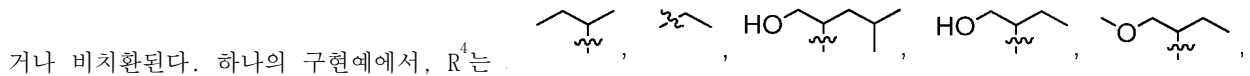


[0151]

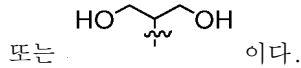
또는 이고,

[0152] 식 중, 각각의 L은 독립적으로 할로겐, CN, C₂₋₆알킬닐, C₁₋₆알콕시, -C(O)NHC₁₋₆알킬, -C(O)NH(C₁₋₆알킬)₂, -O-C₁₋₆알킬-NHC₁₋₆알킬, 또는 -O-C₁₋₆알킬-N(C₁₋₆알킬)₂로부터 선택되고, 및 x는 0, 1, 2, 또는 3이다.

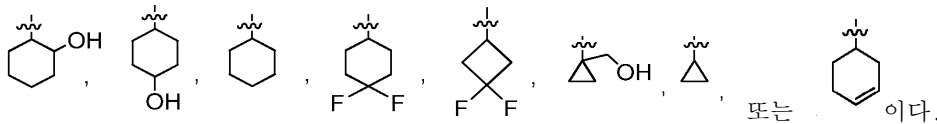
[0153] 하나의 구현예에서, R⁴는 C₁₋₆알킬이고, 이는 하이드록실, 또는 C₁₋₆알콕실로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는



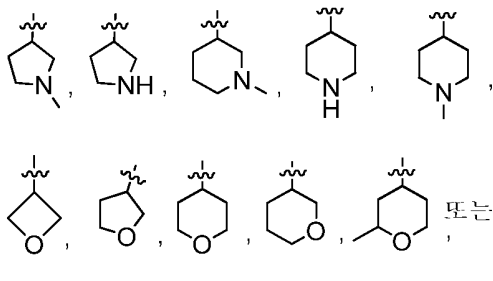
거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는



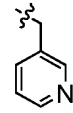
[0154] 하나의 구현예에서, R⁴는 C₃₋₁₀사이클로알킬 또는 C₄₋₁₀사이클로알케닐이고, 이는 하이드록실, 할로겐, 또는 하이드록시C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는 C₃₋₆사이클로알킬 또는 C₄₋₆사이클로알케닐이고, 이는 하이드록실, F, Cl, 또는 하이드록시C₁₋₃알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는



[0155] 하나의 구현예에서, R⁴는 O, N, S, S(=O), S(=O)₂, 또는 C(=O)로부터 선택되는 1~2개 고리 헤테로원자 또는 헤테로기를 함유하는 4- 내지 10-원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴이며, 이는 C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~2개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는 O, N 또는 S(=O)₂로부터 선택되는 1~2개 고리 헤테로원자 또는 헤테로기를 함유하는 4- 내지 6-원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이며, 이는 C₁₋₃알킬로부터 선택되는 1~2개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는

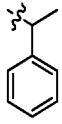


[0156] 하나의 구현예에서, R⁴는 페닐이고, 이는 할로겐, CN, C₂₋₆알킬닐, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N-(C₁₋₆알킬)₂, -O-C₁₋₆알킬-NH₂, -O-C₁₋₆알킬-NH-(C₁₋₆알킬), -O-C₁₋₆알킬-N(C₁₋₆알킬)₂, 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴, -C(O)-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -O-페닐, -O-C₁₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), C₁₋₆알킬, 하이드록실, C₁₋₆알콕실, 또는 하이드록시C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 및 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 할로겐, C₁₋₆알킬, -C(O)-C₁₋₆알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는



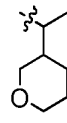
1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는 이다.

[0160] 하나의 구현예에서, R⁴는 -C₁₋₆알킬-페닐이고, 이는 할로젠 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는 -CH₂-페닐이고, 이는 CH₃으로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예

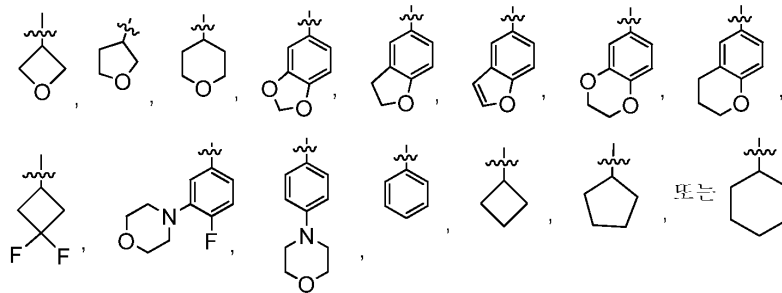


에서, R⁴는 이다.

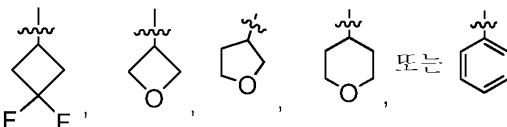
[0161] 하나의 구현예에서, R⁴는 -C₁₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴)이고, 이는 할로젠 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되



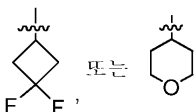
는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는 이다.



[0162] 하나의 구현예에서, R⁴는 이다.



[0163] 하나의 구현예에서, R⁴는 이다.



[0164] 하나의 구현예에서, R⁴는 이다.

[0165] 하나의 구현예에서, 화학식 II의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체에서,

[0166] 식 중, R¹은 페닐, 피리딜, 티에닐, 또는 티아졸릴이고, 이는 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 C₁₋₆알킬은 할로젠으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

[0167] n은 0이고;

[0168] R²는 C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -C(O)-NH₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N(C₁₋₆알킬)₂, 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)이고, 여기서 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미

노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고; 및

[0169] R⁸은 H이고;

[0170] R³은 H이고;

[0171] M은 결합이고;

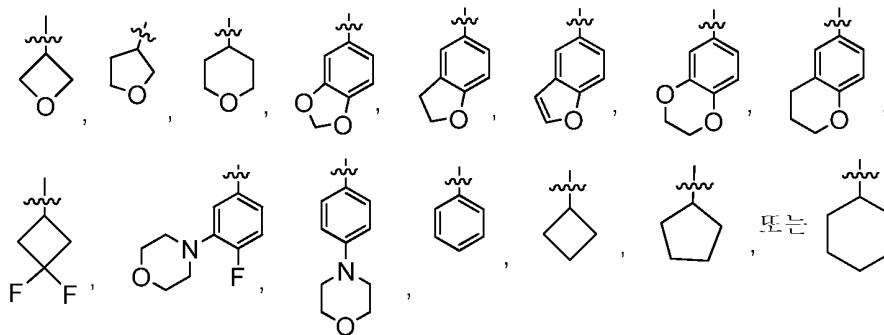
[0172] X는 CH이고;

[0173] Y는 CH 또는 N이고;

[0174] Z는 N이고;

[0175] R⁵는 H, 할로젠, 또는 C₁₋₆알킬이고;

[0176] R⁶은 H이고; 및



[0177] R⁴는  이고,

[0178] 이는 할로젠 또는 C₁₋₆알콕시로부터 선택된 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0179] 하나의 구현예에서, 화학식 II의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체에서,

[0180] 식 중, R¹은 페닐, 또는 티에닐이고, 이는 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 C₁₋₆알킬은 할로젠으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

[0181] n은 0이고;

[0182] R²는 C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -C(O)-NH₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N(C₁₋₆알킬)₂, 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)이고, 여기서 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고; 및

[0183] R⁸은 H이고;

[0184] R³은 H이고;

[0185] M은 결합이고;

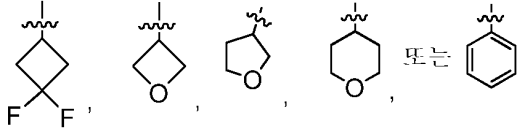
[0186] X는 CH이고;

[0187] Y는 CH 또는 N이고;

[0188] Z는 N이고;

[0189] R⁵는 H, 할로겐, 또는 C₁₋₆알킬이고;

[0190] R⁶은 H이고; 및



[0191] R⁴는 이고,

[0192] 이는 할로겐 또는 C₁₋₆알콕시로부터 선택된 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0193] 하나의 구현예에서, 화학식 II의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체에서,

[0194] 식 중, R¹은 페닐이며, 이는 F 또는 Cl로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

[0195] n은 0이고;

[0196] R²는 CH₂OH, CH₂NH₂, -CH₂NH(CH₃), -CH₂NHCH₂CH₂OH, -C(O)NH₂, -CH₂NH-(테트라하이드로-2H-피란), 또는 -CH₂NH-CH₂-(1H-피롤)이고; 및

[0197] R⁸은 H이고;

[0198] R³은 H이고;

[0199] M은 결합이고;

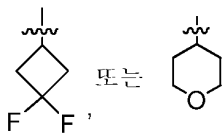
[0200] X는 CH이고;

[0201] Y는 N이고;

[0202] Z는 N이고;

[0203] R⁵는 CH₃이고;

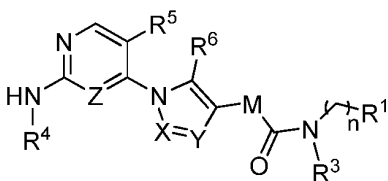
[0204] R⁶은 H이고; 및



[0205] R⁴는 이다.

[0206] 하나의 양태에서, 본 발명은 화학식 III의 ERK1 및 ERK2의 신규한 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0207] [화학식 III]



[0208]

[0209] 식 중, R¹은 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이며, 여기서 페닐 또는 헤테로아릴은 할로겐, C₁₋₆알킬, CN,

하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-N-(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4 내지 6-원 헤테로사이클릴), -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5 내지 6-원 헤테로아릴), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, 또는 -C(O)-N(C₁₋₆알킬)₂로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및/또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

- [0210] n은 0 내지 6이고;
- [0211] R³은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;
- [0212] M은 결합 또는 NH이고;
- [0213] X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, C-R⁷, 또는 N이고;
- [0214] Z는 CH 또는 N이고,
- [0215] R⁵는 H, 할로젠, C₁₋₆알킬, 또는 O-C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;
- [0216] R⁶은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;
- [0217] R⁷은 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고; 및
- [0218] R⁴는 C₁₋₆알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬, C₄₋₁₀사이클로알케닐, -C₁₋₆알킬-페닐, -C₁₋₆알킬-(5 내지 6-원 헤테로아릴), -C₁₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), 4- 내지 10-원 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴은 할로젠, CN, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N-(C₁₋₆알킬)₂, -O-C₁₋₆알킬-NH₂, -O-C₁₋₆알킬-NH-(C₁₋₆알킬), -O-C₁₋₆알킬-N-(C₁₋₆알킬)₂, 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴, -C(O)-(4 내지 6-원 헤테로사이클릴), -O-페닐, -O-C₁₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), C₁₋₆알킬, C₂₋₆알킬닐, 하이드록실, C₁₋₆알콕실, 또는 하이드록시C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 및 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, C-(O)-C₁₋₆알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다.
- [0219] 하나의 구현예에서, 화학식 III의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체에서,
- [0220] 식 중, R¹은 페닐, 피리딜, 티에닐, 또는 티아졸릴이며, 이는 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 C₁₋₆알킬은 할로젠으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;
- [0221] n은 1 내지 2이고;
- [0222] R³은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~3개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;
- [0223] M은 결합 또는 NH이고;
- [0224] X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, C-R⁷, 또는 N이고;
- [0225] Z는 CH 또는 N이고,
- [0226] R⁵는 H, 할로젠, C₁₋₆알킬, 또는 O-C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~3개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;

- [0227] R^6 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1~3개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고;
- [0228] R^7 은 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1~3개 할로젠으로 치환되거나 비치환되고; 및
- [0229] R^4 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{4-10} 사이클로알케닐, $-C_{1-6}$ 알킬-페닐, $-C_{1-6}$ 알킬-(5 내지 6-원 헤테로아릴), $-C_{1-6}$ 알킬-(4 내지 6-원 헤테로사이클릴), 4- 또는 10-원 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴은 할로젠, CN, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)-N-(C_{1-6}알킬)_2$, $-O-C_{1-6}알킬-NH_2$, $-O-C_{1-6}알킬-NH-(C_{1-6}알킬)$, $-O-C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)_2$, 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴, $-C(O)-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴)$, $-O-페닐$, $-O-C_{1-6}알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴)$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, 하이드록실, C_{1-6} 알콕실, 또는 하이드록시 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 및 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-C(O)-C_{1-6}알킬$, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다.
- [0230] 하나의 구현예에서, R^1 은 치환 또는 비치환 C_{6-12} 아릴 또는 치환 또는 비치환 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 하나의 구현예에서, R^1 은 페닐 또는 O, N 또는 S로부터 선택되는 1~2개 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 또는 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}알킬-O-C_{1-6}알킬$, $-C_{1-6}알킬-NH-C_{1-6}알킬$, $-C_{1-6}알킬-N-(C_{1-6}알킬)_2$, $-C_{1-6}알킬-NH-C_{1-6}알킬-OH$, $-C_{1-6}알킬-NH-C_{1-6}알킬-C_{3-10}사이클로알킬$, $-C_{1-6}알킬-NH-C_{1-6}알킬-NH-C_{1-6}알킬$, $-C_{1-6}알킬-NH-C(O)-C_{1-6}알킬$, $-C_{1-6}알킬-O-C(O)-C_{1-6}알킬$, $-C_{1-6}알킬-NH-C_{0-6}알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴)$, $-C_{1-6}알킬-NH-C_{0-6}알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)$, $C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-C_{1-6}알킬$, 또는 $-C(O)-N(C_{1-6}알킬)_2$ 로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및/또는 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, NH_2 , 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 또는 아미노 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R^1 은 페닐, 피리딜, 티에닐, 또는 티아졸릴이고, 이는 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 또는 아미노 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로젠으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R^1 은 페닐, 피리딜, 티에닐, 또는 티아졸릴이고, 이는 F, Cl, C_{1-3} 알킬, CN, 하이드록시 C_{1-3} 알킬, 또는 아미노 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 F로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R^1 은 페닐, 피리딜, 티에닐, 또는 티아졸릴이고, 이는 F, Cl, CH_3 , $-C(CH_3)_3$, CF_3 , $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, CH_2NH_2 , CN, 또는 $-C(CH_3)_2OH$ 로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R^1 은 페닐이고, 이는 F, Cl, CH_3 , $-C(CH_3)_3$, CF_3 , $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, CH_2NH_2 , CN, 또는 $-C(CH_3)_2OH$ 로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다.
- [0231] 하나의 구현예에서, n은 0 내지 6이다. 하나의 구현예에서, n은 1 내지 2이다. 하나의 구현예에서, n은 1이다.
- [0232] 하나의 구현예에서, R^3 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R^3 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 C_{1-6} 알킬은 1~3개 할로젠으로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R^3 은 H 또는 CH_3 이다.
- [0233] 하나의 구현예에서, M은 결합 또는 NH이다. 하나의 구현예에서, M은 결합이다.
- [0234] 하나의 구현예에서, X 및 Y는 각각 독립적으로 CH, $C-R^7$, 또는 N이다. 하나의 구현예에서, X는 CH이고, $C-CH_3$ 또는 N이다. 하나의 구현예에서, X는 CH이다. 하나의 구현예에서, Y는 CH, $C-CH_3$ 또는 N이다. 하나의 구현예에서, Y는 N이다.

[0235] 하나의 구현예에서, R⁷은 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁷은 C₁₋₆알킬이다. 하나의 구현예에서, R⁷은 CH₃이다.

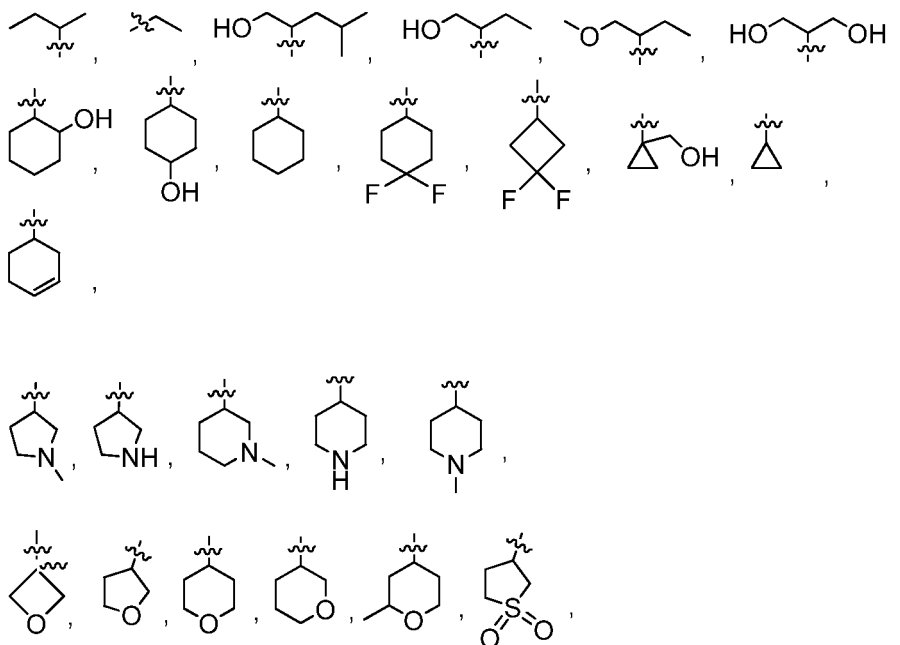
[0236] 하나의 구현예에서, Z는 CH 또는 N이다. 하나의 구현예에서, Z는 N이다.

[0237] 하나의 구현예에서, R⁵는 H, 할로젠, C₁₋₆알킬, 또는 O-C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁵는 H, Cl, F, C₁₋₃알킬, 또는 -O-C₁₋₃알킬이고, 여기서 C₁₋₃알킬은 1~3개 할로젠으로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁵는 H, Cl, F, CH₃, 또는 -OCH₃이다.

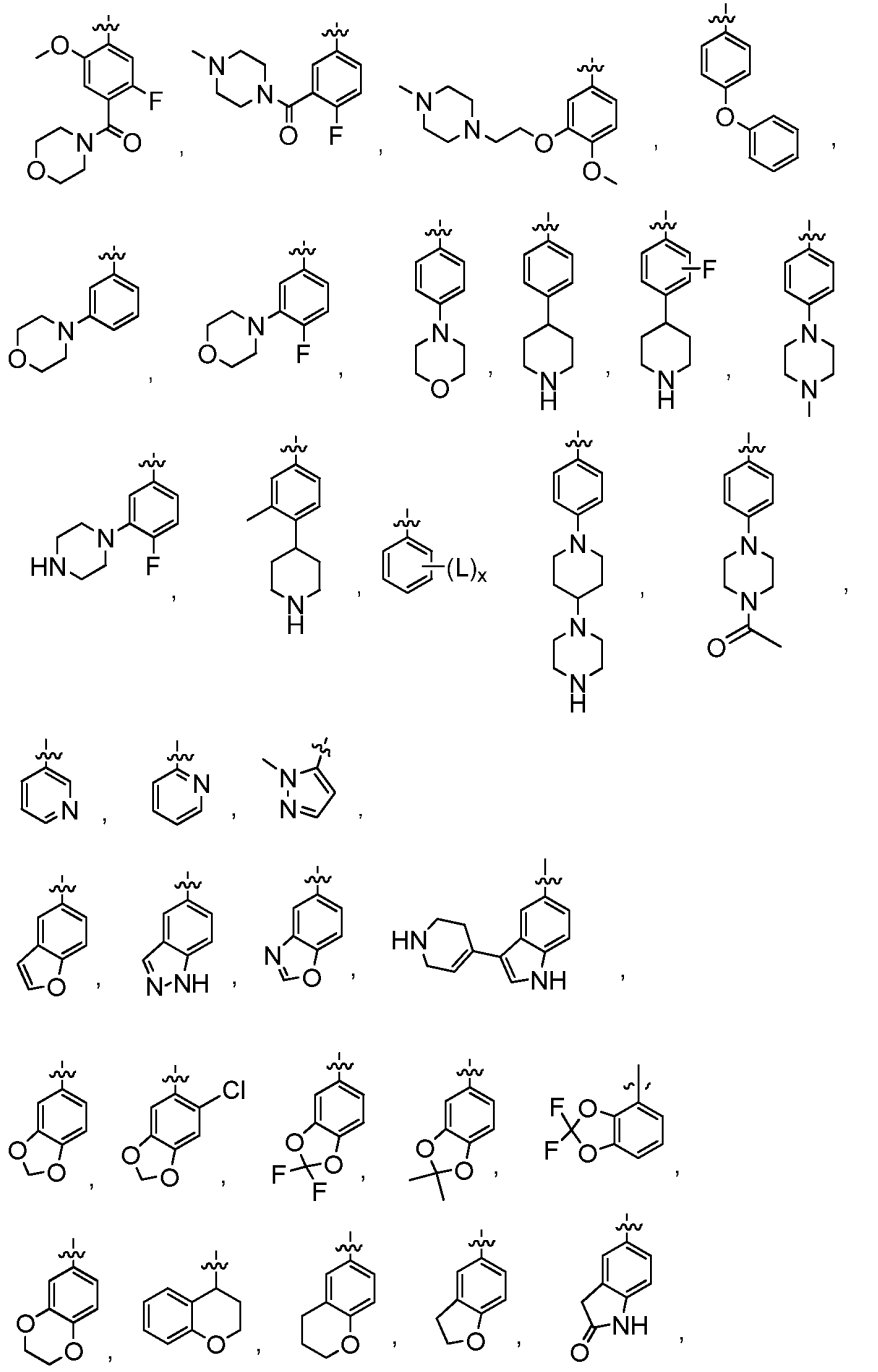
[0238] 하나의 구현예에서, R⁶은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 1~5개 할로젠으로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁶은 H 또는 CH₃이다. 하나의 구현예에서, R⁶은 H이다.

[0239] 하나의 구현예에서, R⁴는 C₁₋₆알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬, C₄₋₁₀사이클로알케닐, -C₁₋₆알킬-페닐, -C₁₋₆알킬-(5 내지 6-원 헤테로아릴), -C₁₋₆알킬-(4 내지 6-원 헤테로사이클릴), 4- 또는 10-원 헤테로사이클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴은 할로젠, CN, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N-(C₁₋₆알킬)₂, -O-C₁₋₆알킬-NH₂, -O-C₁₋₆알킬-NH-(C₁₋₆알킬), -O-C₁₋₆알킬-N(C₁₋₆알킬)₂, 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴, -C(O)-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -O-페닐, -O-C₁₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), C₁₋₆알킬, C₂₋₆알키닐, 하이드록실, C₁₋₆알콕실, 또는 하이드록시C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 및 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, -C(O)-C₁₋₆알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다.

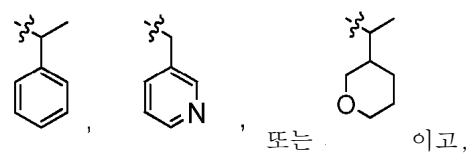
[0240] 하나의 구현예에서, R⁴는



[0241]



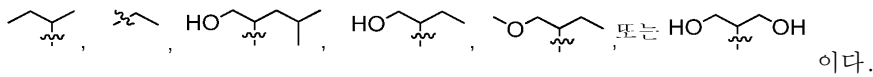
[0242]



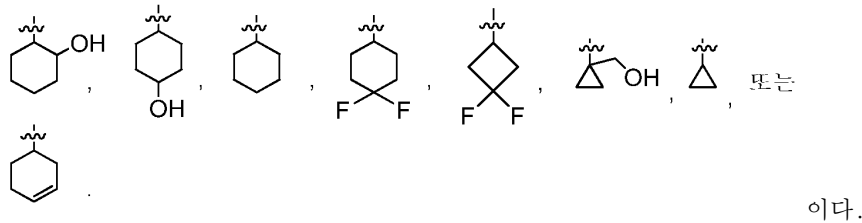
[0243]

[0244] 식 중, 각각의 L은 독립적으로 할로겐, CN, C₂₋₆알킬닐, C₁₋₆알콕시, -C(O)NHC₁₋₆알킬, -C(O)NH(C₁₋₆알킬)₂, -O-C₁₋₆알킬-NHC₁₋₆알킬, 또는 -O-C₁₋₆알킬-N(C₁₋₆알킬)₂로부터 선택되고, 및 x는 0, 1, 2, 또는 3이다.

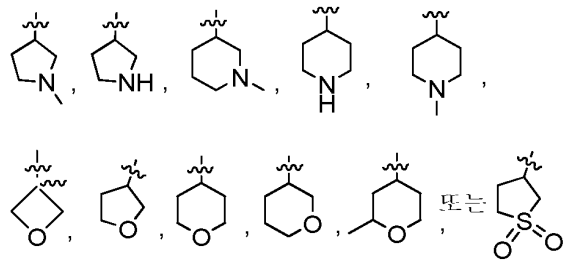
[0245] 하나의 구현예에서, R¹는 C₁₋₆알킬이고, 이는 하이드록실, 또는 C₁₋₆알콕실로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는



[0246] 하나의 구현예에서, R⁴는 C₃₋₁₀사이클로알킬 또는 C₄₋₁₀사이클로알케닐이고, 이는 하이드록실, 할로젠, 또는 하이드록시C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는 C₃₋₆사이클로알킬 또는 C₄₋₆사이클로알케닐이고, 이는 하이드록실, F, Cl, 또는 하이드록시C₁₋₃알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는

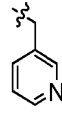


[0247] 하나의 구현예에서, R⁴는 O, N, S, S(=O), S(=O)₂, 또는 C(=O)로부터 선택되는 1~2개 고리 헤테로원자 또는 헤테로기를 함유하는 4- 내지 10-원 헤테로사이클릴이고, 이는 C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~2개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는 O, N 또는 S(O)₂로부터 선택되는 1~2개 고리 헤테로원자 또는 헤테로기를 함유하는 4- 내지 6-원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이고, 이는 C₁₋₃알킬로부터 선택되는 1~2개 치환체로 치



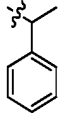
환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는

[0248] 하나의 구현예에서, R⁴는 페닐이고, 이는 할로젠, C₂₋₆알킬닐, CN, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N-(C₁₋₆알킬)₂, -O-C₁₋₆알킬-NH₂, -O-C₁₋₆알킬-NH-(C₁₋₆알킬), -O-C₁₋₆알킬-N(C₁₋₆알킬)₂, 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴, -C(O)-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -O-페닐, -O-C₁₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), C₁₋₆알킬, 하이드록실, C₁₋₆알콕실, 또는 하이드록시C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 및 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, -C(O)-C₁₋₆알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는



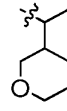
1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는 이다.

[0252] 하나의 구현예에서, R⁴는 -C₁₋₆알킬-페닐이고, 이는 할로젠 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는 -CH₂-페닐이고, 이는 CH₃으로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예

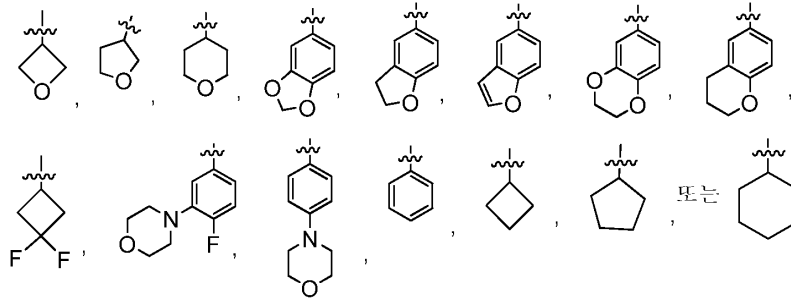


에서, R⁴는 이다.

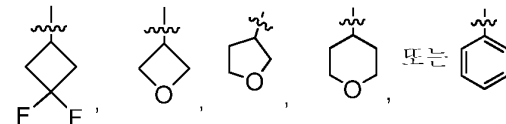
[0253] 하나의 구현예에서, R⁴는 -C₁₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴)이고, 이는 할로젠 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되



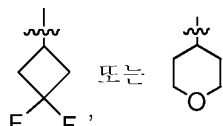
는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, R⁴는 이다.



[0254] 하나의 구현예에서, R⁴는 이다.



[0255] 하나의 구현예에서, R⁴는 이다.



[0256] 하나의 구현예에서, R⁴는 이다.

[0257] 하나의 구현예에서, 화학식 III의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체에서,

[0258] 식 중, R¹은 페닐, 또는 티에닐이고, 이는 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고, 여기서 C₁₋₆알킬은 할로젠으로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환되고;

[0259] n은 1이고;

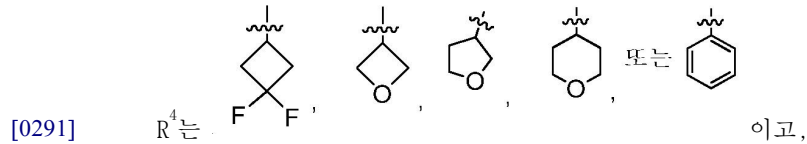
[0260] R³은 H이고;

[0261] M은 결합이고;

[0262] X는 CH이고;

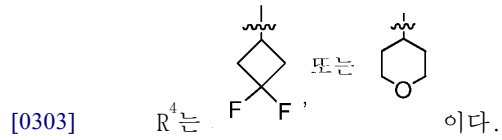
[0263] Y는 N이고;

- [0284] R^3 은 H이고;
- [0285] M은 결합이고;
- [0286] X는 CH이고;
- [0287] Y는 N이고;
- [0288] Z는 N이고,
- [0289] R^5 는 CH_3 이고;
- [0290] R^6 은 H이고; 및



- [0292] 이는 할로겐 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0293] 하나의 구현예에서, 화학식 III의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체에서,
- [0294] 식 중, R^1 은 페닐이고, 이는 F, Cl, CH_2OH , 또는 CH_2NH_2 로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되며, 및 적어도 하나의 오르소 위치는 치환되고;

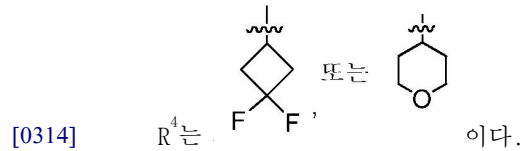
- [0295] n은 1이고;
- [0296] R^3 은 H이고;
- [0297] M은 결합이고;
- [0298] X는 CH이고;
- [0299] Y는 N이고;
- [0300] Z는 N이고,
- [0301] R^5 는 CH_3 이고;
- [0302] R^6 은 H이고; 및



- [0304] 하나의 구현예에서, 화학식 III의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체에서,
- [0305] 식 중, R^1 은 페닐이고, 이는 F, Cl, CH_2OH , 또는 CH_2NH_2 로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되며, 및 적어도 하나의 오르소 위치는 CH_2OH 또는 CH_2NH_2 로 치환되고;

- [0306] n은 1이고;
- [0307] R^3 은 H이고;
- [0308] M은 결합이고;

- [0309] X는 CH이고;
- [0310] Y는 N이고;
- [0311] Z는 N이고,
- [0312] R⁵는 CH₃이고;
- [0313] R⁶은 H이고; 및



- [0315] 하나의 구현예에서, 화합물은 하기로부터 선택되는 것이다:
- [0316] (S)-1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0317] 1-(2-(벤조푸란-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0318] 1-(2-(벤조푸란-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0319] N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0320] (S)-N-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0321] 1-(2-((2,3-디하이드로-벤조푸란-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0322] N-(1-(3-클로로-페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0323] N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0324] N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0325] N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((R)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0326] 1-(2-(크로만-6-일아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0327] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로-3-모르폴리노페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0328] N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0329] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0330] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((4-모르폴리노페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0331] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;

- [0332] (R)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0333] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0334] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-플루오로-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0335] N-(2-하이드록시-1-(티오펜-2-일)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0336] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0337] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0338] (S)-N-(2-(((1H-피롤-2-일)-메틸)-아미노)-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0339] (S)-N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0340] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0341] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-((2-하이드록시에틸)아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드; 및
- [0342] N-(3-클로로-5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.
- [0343] 화학식 I~III의 화합물은 화학적으로 타당하고 안정한 것들로 제한된다. 이에 따라, 상술된 화합물에서 치환체 또는 변수의 조합은 이러한 화합물이 안정하거나 화학적으로 타당한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다. 안정한 화합물 또는 화학적으로 타당한 화합물은 40°C 이하의 온도에서, 수분 또는 다른 화학적 반응 조건의 부재 하에, 적어도 1주 동안 유지되는 경우, 화학적 구조가 실질적으로 변경되지 않는 것이다.
- [0344] 화학식 I~III의 화합물 및 이의 각각의 증은 단독으로 또는 조합되어, 달리 언급되거나 맥락과 불일치하지 않는 한, 실시 가능한 정도까지 또한 이의 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 라세믹 형태, 거울상이성질체, 부분입체 이성질체, 대사물질 및 혼합물이다.
- [0345] 대표적인 "약학적으로 허용가능한 염"에는 비제한적으로 수용성 및 수불용성 염이 포함된다. 하나의 구현예에서, 염은 염기의 염이다. 염은 특히, 예컨대, 알칼리 금속 염 염기, 예컨대 나트륨, 리튬, 또는 칼륨 염 염기 및 유기 염기, 예컨대 암모늄, 모노-, 디-, 및 트리메틸암모늄, 모노-, 디-, 및 트리에틸암모늄, 모노-, 디-, 및 트리프로필암모늄, 에틸디메틸암모늄, 벤질디메틸암모늄, 사이클로헥실암모늄, 벤질-암모늄, 디벤질암모늄, 피페리디늄, 모르폴리늄, 피롤리디늄, 피페라지늄, 1-메틸피페리디늄, 4-에틸-모르폴리늄, 1-이소프로필-피롤리디늄, 1,4-디메틸피페라지늄, 1-n-부틸 피페리디늄, 2-메틸피페리디늄, 1-에틸-2-메틸피페리디늄, 모노-, 디-, 및 트리에탄올암모늄, 에틸 디에탄올암모늄, n-부틸모노에탄올암모늄, 트리스(하이드록시메틸)메틸암모늄, 페닐모노에탄올암모늄 염기로부터 선택된 염기의 염일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 염은 산의 염이다. 염은 특히, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델산, 말산, 프탈산, 염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄설폰산, 나프탈렌설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 트리플루오로아세트산, 캄포르설폰산으로부터 선택된 산의 염일 수 있다. 선택적으로, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 및 자유 염기 형태를 모두 함유할 수 있다.
- [0346] 화학식 I~III의 화합물의 전구약물은 당업자에게 공지된 다양한 방법을 이용하여, 약동역학 특성을 조정하기 위해 이용될 수 있다. 예컨대, 본원에 참조로 포함되는 문헌[Jarkko Rautio et al., *Nature Reviews Drug*

Discovery, 7:255-270(2008)]을 참고한다. 아민 모이어티를 함유하는 약물의 경우, 예컨대 R²가 CH₂NH₂인 경우, 다양한 전구약물 접근이 본원에 참조로 포함되는 문헌[A. L. Simplicio, *Molecules*, 13:519-547(2008)]에 의해 검토되었다. 보다 구체적으로, (알콕시카보닐옥시)알킬 카바메이트, (아실옥시)알킬 카바메이트, 및 (옥소디옥솔레닐)알킬 카바메이트는 모두 본원에 참조로 포함되는 문헌[Zhong Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:2909-2912(1997); J. Alexander, *J. Med. Chem.*, 34:78-81(1991); J. Alexander, *J. Med. Chem.*, 31:318-322(1988); 및 J. Alexander, *J. Med. Chem.*, 39:480-486(1996)]에 의해 아민에 대한 유효 전구약물 전략으로 보고되었다. 하나의 구현예에서, 전구약물은 화학식 I~III의 아마이드이다. 하나의 구현예에서, R²가 CH₂NH₂인 경우, 아마이드는 ~~~C(O)(C₁₋₆알킬)이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 선택적으로 치환될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 전구약물은 화학식 I~III의 에스테르이다. 하나의 구현예에서, R²가 CH₂OH인 경우, 그 에스테르는 ~~~C(O)(C₁₋₆알킬)이고, 여기서 C₁₋₆알킬은 선택적으로 치환될 수 있다.

[0347] 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 용매화물일 수 있다. 본원에서 이용되는 "용매화물"은 화합물의 생리적 활성 또는 독성을 현저히 변경하지 않으며, 그대로 본 발명의 비-용매화물 화합물과 약리적 동등물로 작용할 수 있다. 본원에서 이용되는 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물과 용매 분자의 조합, 물리적 연합 및/또는 용매 화이다. 상기 물리적 연합에는 수소 결합을 포함하는, 다양한 정도의 이온 및 공유 결합이 관여된다. 소정 경우, 용매화물은, 예컨대 하나 이상의 용매 분자가 결정형 고체의 결정 격자 내로 도입되는 경우, 단리될 수 있다. 따라서, "용매화물"은 용액상 및 단리 가능한 용매화물을 모두 포괄한다. 수화물은 물의 결정화와 같은 한정된 비로 조합된 물이 포함되는 특별한 형태의 용매화물이다.

[0348] 본원에 기재된 화합물은 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 이에 따라 거울상이성질체로 존재할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물이 2개 이상의 비대칭 중심을 보유하는 경우, 이들은 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 키랄 중심에 대한 결합이 본 발명의 화학식에서 직선으로 도시되는 경우, (R) 및 (S) 배치가 모두, 및 이에 따라 이의 거울상이성질체 및 혼합물이 모두 포괄되는 것으로 이해된다. 특정한 입체화학이 구체적으로 시사되지 않는 한, 본 발명에는 모든 이러한 가능한 입체이성질체가 포함된다. 예컨대 라세믹 형태의 분해에 의해 또는 광학 활성 원료로부터의 합성에 의해, 실질적으로 순수한 입체이성질체를 어떻게 제조하는지는 당분야에 널리 공지되어 있다. 하나의 구현예에서, 화학식 I~III의 화합물은 실질적으로 순수한 입체이성질체이다. "실질적으로 순수한 입체이성질체"는 입체이성질체 형태가 다르거나 동일한 구조의 다른 입체이성질체에 대해 적어도 95% 순수함을 나타낸다.

[0349] 하기 정의가 본원에 기재된 화합물과 함께 이용된다. 일반적으로, 주어진 기에 존재하는 탄소 원자의 수는 "C_{x-y}"로 명명되며, 여기서 x 및 y는 각각 하한 및 상한이다. 본원에서의 정의에서 이용되는 탄소수는 탄소 골격 및 탄소 분기를 나타내지만, 치환체, 예컨대 알콕시 치환 등의 탄소 원자는 포함되지 않는다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 명시적으로 정의되지 않은 치환체의 명명은 왼쪽부터 오른쪽으로 작용기의 말단 부분에 이어 부착점을 향한 인접 작용기를 명명하여 결정된다. 본원에서 이용되는, "선택적으로 치환된"은 명명된 원자의 정상 공유가를 초과하지 않고, 치환이 안정한 화합물을 생성하는 한, 명명된 원자, 예컨대 탄소 또는 질소 원자 상의 적어도 하나의 수소 원자가 다른 치환체에 의해 선택적으로 대체됨을 의미한다. 하나를 초과하는 치환체가 원자 또는 기 상에 존재하는 경우, 선택된 치환체는 서로 독립적이다(즉, 동일하거나 상이함).

[0350] "알킬"은 선형 또는 분기형 알킬 라디칼일 수 있는 탄화수소쇄를 나타낸다. 하나의 구현예에서, "C₁₋₇알킬"은 1 내지 7(경계 포함) 탄소수를 함유하는 알킬을 의미한다. 또 다른 구현예에서, "C₁₋₆알킬"은 1 내지 6(경계 포함) 탄소수를 함유하는 알킬을 의미한다. 다른 구현예에서, "C₁₋₄알킬"은 1 내지 4(경계 포함) 탄소수를 함유하는 알킬을 의미한다. 탄화수소쇄인 알킬기의 예에는 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 및 헵틸이 포함되며, 여기서 이러한 예의 모든 이성질체가 고려된다.

[0351] "치환 알킬"은 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 나타내며, 이는 비제한적으로 하나 이상의 F, 1개 또는 2개의 Cl, 1개 또는 2개의 OH, 1개의 아미노기, 1개의(C₁₋₆알킬)아미노기(즉, C₁₋₆알킬-NH-), 1개의(디-C₁₋₆알킬)아미노기(즉, (알킬)₂N-), 1개 또는 2개의 C₁₋₆알콕시기, 1개의 -NH-C(O)-C₁₋₆알킬기, 1개의 -C(O)-NH₂기, 1개의 -C(O)-NH-(C₁₋₆알킬)기, 1개의 -C(O)-N-(C₁₋₆알킬)₂기, 또는 1개의 시아노기, 또는 이러한 치환체의 임의의 조합을 포함하는 기로 치환된다. "치환"은 하나 이상의 알킬기의 수소 원자가 상기 기재된 바와 같은 치환기로 대체됨을 의

미한다.

- [0352] "하이드록시알킬"은 -(알킬)OH를 나타내며, 여기서 알킬은 선택적으로 치환되고 상기에서 정의된다. 하이드록시알킬의 OH 모이어티는 임의의 탄소 원자, 예를 들어, 탄화수소 알킬쇄의 임의의 하나의 내부 탄소 원자 또는 말단 탄소 원자에 결합될 수 있다. 하이드록시알킬의 예에는 비제한적으로 $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-(2-하이드록시)-사이클로펜틸$, $(3-하이드록시)-사이클로부틸$ 등이 포함된다.
- [0353] " C_{3-10} 사이클로알킬"은 3 내지 10 탄소수를 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 폴리사이클릭, 또는 융합/가교 고리계일 수 있는 포화 사이클릭 알킬기를 나타낸다. 예시적인 사이클로알킬기에는 비제한적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로옥틸 등이 포함된다. 전형적인 가교 사이클로알킬에는 비제한적으로 아다만틸, 노르아다만틸, 바이사이클로[1.1.0]부타닐, 노르보르닐(바이사이클로[2.2.1]헵타닐) 등이 포함된다. C_{3-10} 사이클로알킬은 비제한적으로 하이드록실, 할로젠, 또는 C_{1-6} 알킬을 포함하는 하나 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0354] " C_{4-10} 사이클로알케닐"은 4 내지 10 탄소수를 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 폴리사이클릭, 또는 융합/가교 고리계일 수 있는 불포화 또는 부분 포화 비-방향족 사이클릭 알킬기를 나타낸다. 예시적인 사이클로알킬기에는 비제한적으로 사이클로부텐, 사이클로펜텐, 사이클로헥센, 사이클로헥사-1,4-디엔 등이 포함된다.
- [0355] " C_{2-6} 알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 2 내지 6 탄소수의 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 분기형 1가 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예시적인 사이클로알케닐기에는 비제한적으로 에틸, 프로피닐 등이 포함된다.
- [0356] " C_{2-6} 알키닐"은 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 2 내지 6 탄소수의 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 분기형 1가 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예시적인 사이클로알킬기에는 비제한적으로 에틸, 프로피닐 등이 포함된다.
- [0357] "알콕시"는(알킬)O를 나타내며, 여기서 알킬은 선택적으로 치환되고 상기에서 정의된다. 알콕시의 예에는 비제한적으로 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 및 부톡시가 포함된다. 알콕시기의 알킬 라디칼은 상기 정의된 바와 같이 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0358] "아릴"은 탄소 원자를 함유하는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 방향족 탄화수소기를 나타낸다. 하나의 구현예에서, 아릴은 6~12 탄소수를 함유한다. 하나의 구현예에서, 아릴은 페닐이다. 하나의 구현예에서, 아릴은 방향족 또는 부분 방향족 바이사이클릭기이다. 또 다른 구현예에서, 아릴은 나프틸(예컨대 α -나프틸 또는 β -나프틸), 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 또는 인다닐이다. 아릴기는 비제한적으로 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, CN, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-O- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-N-(C_{1-6} 알킬)₂, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬-OH, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬- C_{3-10} 사이클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬-NH- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH-C(O)- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-O-C(O)- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{0-6} 알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), 또는 $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{0-6} 알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)포함하는 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환될 수 있고, 여기서 C_{1-6} 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및/또는 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 또는 아미노 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, 아릴기는 비제한적으로 할로젠, CN, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)-N-(C_{1-6}알킬)_2$, $-O-C_{1-6}알킬-NH_2$, $-O-C_{1-6}알킬-NH-(C_{1-6}알킬)$, $-O-C_{1-6}알킬-N(C_{1-6}알킬)_2$, 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴, $-C(O)-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴)$, $-O-페닐$, $-O-C_{1-6}알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴)$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, 하이드록실, C_{1-6} 알콕실, 또는 하이드록시 C_{1-6} 알킬을 포함하는 하나 이상의 기로 치환될 수 있고, 여기서 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C(O)- C_{1-6} 알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다.
- [0359] "치환 페닐"이란 비제한적으로 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, CN, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 아미노 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-O- C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-N-($C_{1-6}알킬)_2$, $-C_{1-6}$ 알킬-NH- C_{1-6} 알킬-OH,

-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)을 포함하는 하나 이상의 기로 치환된 페닐기를 나타내며, 여기서 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및/또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, 페닐기는 비제한적으로 할로젠, CN, C₂₋₆알킬닐, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N-(C₁₋₆알킬)₂, -O-C₁₋₆알킬-NH₂, -O-C₁₋₆알킬-NH-(C₁₋₆알킬), -O-C₁₋₆알킬-N(C₁₋₆알킬)₂, 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴, -C(O)-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -O-페닐, -O-C₁₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), C₁₋₆알킬, 하이드록실, C₁₋₆알콕실, 또는 하이드록시C₁₋₆알킬을 포함하는 하나 이상의 기로 치환될 수 있고, 여기서 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, C(O)-C₁₋₆알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다.

[0360] "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I를 나타낸다.

[0361] "헤테로아릴"은 O, N, S, S(=O), S(=O)₂, 또는 C(=O)로부터 선택되는 1 내지 3개 헤테로원자 또는 헤테로기를 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 또는 부분 방향족 고리계를 나타낸다. "부분 방향족"은 전체가 아닌 적어도 1개의 고리가 방향족, 예컨대 벤조디옥솔기인 폴리사이클릭 융합 고리계를 나타낸다. 하나의 구현예에서, 헤테로아릴은 5- 내지 10-원 고리계이다. 또 다른 구현예에서, 헤테로아릴은 5- 내지 6-원 고리계이다. 예시적 헤테로아릴 고리 기에는 비제한적으로 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티오펜, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 티아지닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피롤릴, 테트라졸릴, 이미다조티아졸릴, 옥사디아졸릴, 인돌리지디닐, 인돌리닐, 인다졸릴, 크로마닐, 옥소인돌리닐, 인돌릴, 옥소인돌릴, 퀴놀리닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일, 퀴놀살리닐, 벤조푸라닐, 벤조사졸릴, 벤조[d]이속사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸릴, 2H-인다졸릴, 1H-인다졸릴, 퀴놀살린-2-일, 1H-벤조[d]이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 디하이드로벤조[b][1,4]디옥시닐, (5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-7-일), 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라지닐, 5,6-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라지닐, 헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일, 5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라지닐, 피라졸로[1,5a]피리디닐 등이 포함된다.

[0362] "치환 헤테로아릴"은 비제한적으로 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, 하이드록시C₁₋₆알킬, 아미노C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-N-(C₁₋₆알킬)₂, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-OH, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-C₃₋₁₀사이클로알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬-NH-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-O-C(O)-C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), 또는 -C₁₋₆알킬-NH-C₀₋₆알킬-(5- 내지 6-원 헤테로아릴)을 포함하는 하나 이상의 기로 치환된 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴기를 나타내며, 여기서 C₁₋₆알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및/또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, 헤테로아릴기는 비제한적으로 할로젠, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬을 포함하는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. 하나의 구현예에서, 헤테로아릴기는 비제한적으로 할로젠, CN, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N-(C₁₋₆알킬)₂, -O-C₁₋₆알킬-NH₂, -O-C₁₋₆알킬-NH-(C₁₋₆알킬), -O-C₁₋₆알킬-N(C₁₋₆알킬)₂, 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴, -C(O)-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), -O-페닐, -O-C₁₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), C₁₋₆알킬, 하이드록실, C₁₋₆알콕실, 또는 하이드록시C₁₋₆알킬을 포함하는 하나 이상의 기로 치환될 수 있고, 여기서 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, C₁₋₆알킬, C(O)-C₁₋₆알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다.

[0363] "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은 O, N, S, S(=O), S(=O)₂, 또는 C(=O)로부터 선택되는 1 내지 3개 헤테로원자 또는 헤테로기를 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 포화 고리계를 나타낸다. 모노사이클릭 헤테로사이클은 4- 내지 10-원 고리일 수 있는 반면, 바이사이클릭 헤테로사이클은 5 내지 10개 고리 원자를 갖는 2개의 융합 또는 가교 4- 내지 6-원 고리를 함유한다. 예시적 헤테로사이클릴기에는 비제한적으로 아

제티디닐, 아제파닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜닐(티올라닐), 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 등이 포함된다.

- [0364] "치환 헤테로사이클" 또는 "치환 헤테로사이클릴"은 비제한적으로 할로젠, CN, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁₋₆알킬, -C(O)-N-(C₁₋₆알킬)₂, -O-C₁₋₆알킬-NH₂, -O-C₁₋₆알킬-NH-(C₁₋₆알킬), -O-C₁₋₆알킬-N-(C₁₋₆알킬)₂, 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴, -C(O)-헤테로사이클릴, -O-페닐, -O-C₁₋₆알킬-(4- 내지 6-원 헤테로사이클릴), C₁₋₆알킬, 하이드록실, C₁₋₆알콕실, 또는 하이드록시C₁₋₆알킬을 포함하는 하나 이상의 기로 치환된 헤테로사이클 또는 헤테로사이클릴기를 나타내며, 여기서 헤테로사이클릴 또는 헤테로아틸은 할로젠, C₁₋₆알킬, C-(O)-C₁₋₆알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되는 1~3개 치환체로 치환되거나 비치환된다. 하나의 구현예에서, 헤테로사이클릴기는 비제한적으로 할로젠, C₁₋₆알킬, NH₂, 하이드록시C₁₋₆알킬, 또는 아미노C₁₋₆알킬을 포함하는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. 하나의 구현예에서, 헤테로사이클릴기는 비제한적으로 하이드록실, 할로젠, 또는 C₁₋₆알킬을 포함하는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.
- [0365] 단어 "포함한다", "포함하며" 및 "포함하는"은 배타적이기보다 포괄적으로 해석되어야 한다. 단어 "구성한다", "구성하는" 및 그 변이형은 포괄적이기보다 배타적으로 해석되어야 한다.
- [0366] 본원에서 이용되는 용어 "약"은 달리 명시되지 않는 한, 주어진 기준으로부터의 10% 가변성을 의미한다.
- [0367] "환자" 또는 "대상체"는 포유류, 예컨대, 인간 또는 수의과 환자 또는 대상체, 예컨대, 마우스, 래트, 기니아픽, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 또는 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이, 침팬지, 비비원숭이 또는 고릴라이다.
- [0368] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 완화적 케어를 포함하는, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 경감 목적을 위한 본 발명의 화합물의 대상체에 대한 투여를 포괄하려는 것이다. "치료 유효량"은 치료를 시행하는 활성 화합물의 최소량을 나타낸다.
- [0369] 본원에서 유용한 약학 조성물은 선택적으로 약학적으로 불활성 또는 비활성 성분과 함께 약학적으로 허용가능한 담체 중 적어도 하나 이상의 화학식 I~III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체를 함유한다. 또 다른 구현예에서, 화학식 I~III의 화합물은 단일 조성물에 존재한다. 추가 구현예에서, 화학식 I~III의 화합물은 하나 이상의 부형제 및/또는 후술되는 다른 치료제와 조합된다.
- [0370] 본 발명의 약학 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에서 ERK1/2의 억제에 의해 치료가능한 상태를 치료하는 데 유효한 양의 적어도 하나 이상의 화학식 I~III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체를 포함한다. 구체적으로, 치료 효과를 달성하기 위한 화학식 I~III의 화합물의 투여량은 제형, 환자의 연령, 체중 및 성별 및 전달 경로에 의존할 것이다. 또한 치료 및 화학식 I~III의 화합물의 투여량은 단위 투여량 형태로 투여될 수 있고 당업자는 이에 따라 관련 활성 수준을 반영하기 위해 단위 투여량 형태를 조정할 것임이 고려된다. 채택될 특정 투여량(및 1일 당 투여될 횟수)에 대한 결정은 일반 숙련도의 의사의 판단 수준 내에 있으며, 원하는 치료 효과를 생성하기 위해 특정 상황에 대한 투여량의 적정에 의해 변화될 수 있다. 하나의 구현예에서, 치료 유효량은 약 0.01 mg/체중kg 내지 10 mg/체중kg이다. 또 다른 구현예에서, 치료 유효량은 약 5 g/kg, 약 500 mg/kg, 약 400 mg/kg, 약 300 mg/kg, 약 200 mg/kg, 약 100 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.25 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 100 μg/kg, 약 75 μg/kg, 약 50 μg/kg, 약 25 μg/kg, 약 10 μg/kg, 또는 약 1 μg/kg 미만이다. 그러나, 화학식 I~III의 화합물의 치료 유효량은 주치의에 의해 결정될 수 있고, 치료받을 상태, 투여될 화합물, 전달 경로, 환자의 연령, 체중, 환자 증상의 중증도 및 반응 패턴에 의존할 수 있다.
- [0371] 치료 유효량은 규칙적 일정으로, 즉, 매일, 매주, 매월 또는 매년 기준으로 또는 변하는 투여 일, 주, 개월 등을 갖는 불규칙 일정으로 제공될 수 있다. 대안적으로, 투여될 치료 유효량은 변할 수 있다. 하나의 구현예에서, 최초 용량을 위한 치료 유효량은 하나 이상의 후속 용량에 대한 치료 유효량보다 높다. 또 다른 구현예에서, 최초 용량을 위한 치료 유효량은 하나 이상의 후속 용량에 대한 치료 유효량보다 낮다. 동등 투여량이 비제한적으로 약 2시간마다, 약 6시간마다, 약 8시간마다, 약 12시간마다, 약 24시간마다, 약 36시간마다, 약 48시간마다, 약 72시간마다, 약 매주마다, 약 매 2주마다, 약 매 3주마다, 약 매월마다, 및 약 2개월마다를 포함하는 다양한 시기에 걸쳐 투여될 수 있다. 고려되는 치료법 과정에 대응하는 투여량의 수 및 빈도는 헬스

케어 실시자의 판단에 따라 결정될 것이다. 본원에 기재되는 치료 유효량은 주어진 시기 동안 투여되는 총량을 나타낸다; 즉, 하나를 초과하는 화학식 I~III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물 또는 용매화물이 투여되는 경우, 치료 유효량은 투여되는 총량에 대응한다.

[0372] 화학식 I~III의 화합물을 함유하는 약학 조성물은 미희석으로 또는 투여를 위한 하나 이상의 약학 담체와 함께 제형화될 수 있다. 약학 담체(들)의 양은 화학식 I~III의 화합물의 용해도 및 화학적 성질, 선택된 투여 경로 및 표준 약리 관습에 의해 결정된다. 약학 담체(들)는 고체 또는 액체일 수 있고 고체 및 액체 담체를 모두 포함할 수 있다. 다양한 적합한 액체 담체는 공지되어 있으며, 당업자에 의해 쉽게 선택될 수 있다. 이러한 담체에는, 예컨대, DMSO, 식염수, 완충 식염수, 하이드록시프로필사이클로덱스트린, 및 이의 혼합물이 포함될 수 있다. 유사하게, 다양한 고체 담체 및 부형제는 당업자에게 공지되어 있다. 화학식 I~III의 화합물은 선택된 특정 상태를 고려하여, 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 화학식 I~III의 화합물은 특히, 경구, 주사에 의해, 흡입(경구, 비강내 및 기관내 포함), 안구, 경피, 혈관내, 피하, 근육내, 설하, 두개내, 경막외, 직장, 및 질 전달될 수 있다.

[0373] 화학식 I~III의 화합물은 단독 투여될 수 있지만, 또한 생리적으로 상용성인 하나 이상의 약학 담체의 존재 하에 투여될 수 있다. 담체는 건조 또는 액체 형태일 수 있고, 약학적으로 허용가능해야 한다. 액체 약학 조성물은 전형적으로 멸균 용액 또는 현탁액이다. 액체 담체가 비경구 투여를 위해 이용되는 경우, 이는 바람직하게는 멸균 액체이다. 액체 담체는 전형적으로 용액, 현탁액, 에멀전, 시럽 및 엘릭서의 제조에서 이용된다. 하나의 구현예에서, 화학식 I~III의 화합물은 액체 담체 중에 용해된다. 또 다른 구현예에서, 화학식 I~III의 화합물은 액체 담체 중에 현탁된다. 제형 분야의 당업자는 투여 경로에 따라, 적합한 액체 담체를 선택할 수 있을 것이다. 화학식 I~III의 화합물은 대안적으로 고체 담체 중에 제형화될 수 있다. 하나의 구현예에서, 조성물은 단위 용량 형태, 즉 정제 또는 캡슐로 압축될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 단위 용량 형태, 즉 캡슐로 첨가될 수 있다. 추가 구현예에서, 조성물은 분말로서 투여를 위해 제형화될 수 있다. 고체 담체는 다양한 기능을 수행할 수 있다, 즉, 아래 기재되는 둘 이상의 부형제의 기능을 수행할 수 있다. 예를 들어, 고체 담체는 또한 방향제, 윤활제, 가용화제, 현탁제, 충전제, 활택제, 압축 보조제, 결합제, 봉해제, 또는 캡슐화 물질로 작용할 수 있다.

[0374] 조성물은 또한 적절한 양의 화학식 I~III의 화합물을 함유하도록 세분될 수 있다. 예를 들어, 단위 투여량은 패키지화 조성물, 예컨대, 패키지 분말, 바이알, 앰플, 사전충전 시린지 또는 액체 함유 사चे트일 수 있다.

[0375] 하나 이상의 화학식 I~III의 화합물과 조합될 수 있는 부형제의 예에는 비제한적으로 아주반트, 향산화제, 결합제, 완충제, 코팅, 착색제, 압축 보조제, 희석제, 봉해제, 유화제, 연화제, 캡슐화 물질, 충전제, 방향제, 활택제, 과립화제, 윤활제, 금속 킬레이트화제, 삼투-조절제, pH 조절제, 보존제, 가용화제, 흡착제, 안정화제, 감미제, 계면활성제, 현탁화제, 시럽, 증점제, 또는 점도 조절제가 포함된다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는, 문헌["Handbook of Pharmaceutical Excipients", 5th Edition, Eds.: Rowe, Sheskey, and Owen, APhA Publications(Washington, DC), December 14, 2005]에 기재된 부형제를 참고한다.

[0376] 하나의 구현예에서, 조성물은 흡입제로 이용될 수 있다. 상기 투여 경로에 있어서, 조성물은 화학식 I~III의 화합물 및 분무화 스프레이 펌프에 의한 또는 통기를 위한 건조 분말에 의한 전달을 위한 비히클을 이용하여 유체 단위 용량으로 제조될 수 있다.

[0377] 또 다른 구현예에서, 조성물은 에어로졸로서, 즉 경구 또는 비강내 이용될 수 있다. 상기 투여 경로에 있어서, 조성물은 기체성 또는 액화 충전제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 이산화탄소, 질소, 프로판 등과 함께 가압 에어로졸 용기에서의 이용을 위해 제형화된다. 또한 하나 이상의 구동으로 계량 용량의 전달이 제공된다.

[0378] 또 다른 구현예에서, 조성물은 지속 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 본원에서 이용되는 "지속 전달"이란 지연되거나 달리 제어되는 화학식 I~III의 화합물의 전달을 나타낸다. 당업자는 적합한 지속 전달 장치를 인지한다. 이러한 지속 전달 장치에서 이용하기 위해, 화학식 I~III의 화합물은 본원에 기재된 바와 같이 제형화된다.

[0379] 조성물 및 화학식 I~III의 화합물에서 이용하기 위해 상술된 성분에 추가하여, 본원에 기재되는 조성물 및 키트는 하나 이상의 약제 또는 치료제를 함유할 수 있다. 하나의 구현예에서, 본원에 기재되는 조성물 및 키트는, 예컨대 고형 종양 및 "액체" 또는 비-고형 종양 암(예컨대 림프종)을 포함하는, 종양을 특징으로 하는 암을 포함하는 암을 치료하기 위해 이용되는 하나 이상의 약제 또는 치료제를 함유할 수 있다. 하나의 구현예에서, 약제는 화학치료제이다. 화학치료제의 예에는 본원에 참조로 포함되는 문헌["Physician's Desk Reference", 64th Edition, Thomson Reuters, 2010]에서 인용된 것들이 포함된다. 추가적인 약제(들) 또는 치료제의 치료 유효량

은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 그러나, 전달될 다른 약제의 양을 결정하는 것도 주치의의 수준 내에 있다.

- [0380] 화학식 I~III의 화합물 및/또는 다른 약제(들) 또는 치료제(들)는 단일 조성물로 투여될 수 있다. 그러나, 본 발명은 이에 제한되지 않는다. 다른 구현예에서, 화학식 I~III의 화합물은 요망되는 바에 따라 화학식 I~III의 다른 화합물, 화학치료제, 또는 다른 제제로부터의 하나 이상의 별도 제형물로 투여될 수 있다.
- [0381] 또한 본원에 기재된 화학식 I~III의 화합물 또는 조성물을 함유하는 약학 제형물의 키트 또는 패키지가 본원에 제공된다. 키트는 각각의 요망되는 시간에 취해지는 단일 제형물 또는 복합 제형물을 나타내도록 구성될 수 있다.
- [0382] 적합하게는, 키트는 요망되는 전달 경로를 위해 제형화된 화학식 I~III의 화합물을 함유하는 패키징 또는 용기를 함유한다. 적합하게는, 키트는 활성 제제에 관한 투여 지침 및 동봉물을 함유한다. 선택적으로, 키트는 제품의 순환 수준을 모니터링하기 위한 지침 및, 예컨대 시약, 웰 플레이트, 용기, 마커 또는 표지 등을 포함하는 이러한 검정을 수행하기 위한 자료를 추가로 함유할 수 있다. 이러한 키트는 요망되는 적응증의 치료에 적합한 방식으로 쉽게 패키지화된다. 예를 들어, 키트는 또한 스프레이 펌프 또는 다른 전달 장치의 이용을 위한 지침을 함유할 수 있다. 이러한 키트에 포함하기 위한 다른 적합한 성분은 요망되는 적응증 및 전달 경로를 고려하여, 당업자에게 쉽게 자명할 것이다.
- [0383] 본원에 기재된 화학식 I~III의 화합물 또는 조성물은 단위 용량 또는 연속 또는 주기적 불연속 투여를 위한 것일 수 있다. 연속 투여를 위해, 패키지 또는 키트에는 각각의 투여량 단위(예컨대, 상술되거나 약물 전달에서 이용되는 용액, 로션, 정제, 알약, 또는 다른 단위)로 화학식 I~III의 화합물, 및 선택적으로 소정 시기 동안 또는 처방된 바와 같이, 매일, 매주 또는 매월 용량을 투여하기 위한 지침이 포함될 수 있다. 화학식 I~III의 화합물이 불연속 방식으로 주기적으로 전달되어야 하는 경우, 패키지 또는 키트에는 화학식 I~III의 화합물이 전달되지 않는 기간 동안 위약이 포함될 수 있다. 변화하는 농도의 조성물, 조성물의 성분, 또는 조성물 내의 화학식 I~III의 화합물 또는 제제의 상대 비가 경시적으로 요망되는 경우, 패키지 또는 키트는 요망되는 가변성을 제공하는 투여량 단위 순서를 함유할 수 있다.
- [0384] 여러 패키지 또는 키트가 주기적인 경구 이용을 위해 약학 제제의 분배를 위해 당분야에 공지되어 있다. 하나의 구현예에서, 패키지는 각각의 기간에 대한 지시물을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 패키지는 표지된 블리스터 패키지, 다이알 디스펜서 패키지, 또는 병이다.
- [0385] 키트의 패키지화 수단은 자체가 투여를 위해, 예컨대 제형물이 신체의 해당 영역, 예컨대 폐로 적용되거나, 대상체 내로 주사되거나, 또는 심지어 키트의 다른 성분에 적용되고 이와 혼합될 수 있는, 흡입제, 주사기, 피펫, 점안 장치, 또는 다른 이러한 장치를 위해 설계될 수 있다.
- [0386] 이러한 키트의 조성물은 또한 건조 또는 동결건조 형태로 제공될 수 있다. 시약 또는 성분이 건조 형태로 제공되는 경우, 재구성은 일반적으로 적합한 용매의 첨가에 의한다. 용매가 또한 또 다른 패키지에 제공될 수 있음이 고려된다.
- [0387] 본 발명의 키트에는 또한 전형적으로 상업적 판매를 위한 밀폐 구획 내 바이알을 함유하기 위한 수단, 예컨대 요망되는 바이알이 보유되는 주사 또는 중공-성형 플라스틱 용기가 포함될 것이다. 패키지의 수 및 유형과 무관하게 그리고 상기 논의된 바와 같이, 키트에는 또한 동물의 체내에 조성물의 주사/투여 또는 배치를 보조하기 위한 별도 기기가 포함되거나 이와 패키지화될 수 있다. 이러한 기기는 흡입제, 시린저, 피펫, 핀셋, 측정 스포, 점안 장치 또는 임의의 이러한 의학적으로 승인된 전달 수단일 수 있다.
- [0388] 하나의 구현예에서, 키트가 제공되고 화학식 I~III의 화합물을 함유한다. 화학식 I~III의 화합물은 전술된 하나 이상의 담체 또는 부형제의 존재 또는 부재 하에 있을 수 있다. 키트는 선택적으로 RAS/RAF/MEK/ERK 경로의 조절 이상을 특징으로 하는 질환을 갖는 대상체에 대한 약제 및 화학식 I~III의 화합물의 투여 지침을 함유할 수 있다.
- [0389] 추가 구현예에서, 키트가 제공되며, 제2 투여량 단위에 화학식 I~III의 화합물, 및 제3 투여량 단위에 상술된 하나 이상의 담체 또는 부형제를 함유한다. 키트는 선택적으로 RAS/RAF/MEK/ERK 경로의 조절 이상을 특징으로 하는 질환을 갖는 대상체에 대한 약제 및 화학식 I~III의 화합물의 투여 지침을 함유할 수 있다.
- [0390] 전술된 화합물은 RAS/RAF/MEK/ERK 경로와 연관되는 상태의 조절에 유용하다. 하나의 구현예에서, 이러한 질환은 비정상적 세포 증식과 연관된다. "비정상적 세포 증식"이라는 용어는 포유류 신체에 자연적으로 존재하는 제어되지 않는 세포 성장을 나타낸다. 하나의 구현예에서, 비정상적 세포 증식을 특징으로 하는 질환은 비제한적으

로 전립선암, 두부암, 경부암, 안암, 구강암, 인후암, 식도암, 기관지암, 후두암, 인두암, 흉부암, 골암, 폐암, 결장암, 직장암, 위암, 방광암, 자궁암, 자궁경부암, 유방암, 난소암, 질암, 정소암, 피부암, 갑상샘암, 혈액암, 림프절암, 신장암, 간암, 창자암, 췌장암, 뇌암, 중추신경계암, 부신암, 피부암 또는 백혈병 또는 림프종을 포함하는 암이다. 하나의 구현예에서, 비정상적 세포 증식을 특징으로 하는 질환은 흑색종 피부암 또는 폐암, 결장암, 유방암 또는 전립선암이다. 또 다른 구현예에서, 비정상적 세포 증식은 고형 종양 또는 혈액암과 연관된다.

[0391] 본원에서 이용되는 용어 "조절" 또는 이의 변형은 생물학적 경로의 하나 이상의 성분을 억제하는 화학식 I~III의 화합물의 능력을 나타낸다. 하나의 구현예에서, "조절"은 ERK1/2 활성 억제를 나타낸다. 다른 구현예에서, 조절에는 RAS/RAF/MEK/ERK 경로의 억제가 포함된다.

[0392] 화학식 I~III의 화합물의 활성은 여러 시험관내 및 생체내 검정에서 확립되었다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 동종 시간차 형광(HTRF) 기법을 이용하여 생화학적 검정에서 ERK1 및 ERK2 효소 활성의 억제를 유도하는 것으로 실증되었다; 대표 데이터를 표 2에 제공한다. 또한, 본 발명의 화합물은 세포-기반 기계적 검정에서 활성이 있는 것으로 나타났다; 즉, 본 발명의 화합물은 효소-연관 면역흡착 검정(ELISA) 방법에 의해 RSK1(S380)(ERK1/2의 하류 단백질 표적)의 인산화를 억제하는 것으로 실증되었다. 대표 데이터를 표 2에 제공한다. 화학식 I~III의 화합물의 기능적 유용성은 RAS/BRAF/MEK/ERK 경로에서 돌연변이를 갖는 종양 세포주 패널에서의 시험관내 종양 세포 증식 검정에서 이의 활성에 의해 실증되었다; 대표 데이터를 다시 표 2에 제공한다. 화학식 I~III의 화합물은 ERK1/2 억제 활성을 나타내며, 이에 따라 RAS/RAF/MEK/ERK 경로가 역할을 담당하는 비정상적 세포 성장을 억제하기 위해 이용될 수 있다. 따라서, 화학식 I~III의 화합물은 RAS/RAF/MEK/ERK 조절이상의 비정상적 세포 성장 작용이 연관되는 장애, 예컨대 암의 치료에서 유효하다. 당업자는 시험관내 종양 세포 증식 검정에서의 활성 및 임상 환경에서의 항-종양 활성 간에 확립된 연관성이 존재함을 인지할 것이다. 예를 들어, 다양한 약학 제제, 예컨대 탁솔(Silvestrini, *Stem Cells*, 1993, 11(6):528-535), 탁소테어(Bissery, *Anti Cancer Drugs*, 1995, 6(3):330) 및 토포이소머라제 억제제(Edelman, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1996, 37(5):385-39)의 치료적 유용성이 시험관내 종양 증식 검정에서의 이용에 의해 실증되었다.

[0393] 마지막으로, 화학식 I~III의 화합물은 인간 종양 이종이식편 모델, 예컨대 B-RAF V600E 돌연변이를 보유하는 A375 인간 흑색종 이종이식편 모델, B-RAF V600E 돌연변이를 보유하는 HT-29 인간 결장암 이종이식편 모델, KRAS 돌연변이를 보유하는 HCT116 인간 결장암 이종이식편 모델, KRAS 돌연변이를 보유하는 A549 인간 폐암종 이종이식편 모델, 및 BxPC3 인간 췌장암종 이종이식편 모델에서 화합물의 투여 시 생체내 종양 성장을 억제하는 것으로 실증되었다. 화합물은 또한 화합물로의 처리 시, A375 이종이식편 모델에서 종양에서의 포스포-RSK 수준을 억제하는 것으로 실증되었다; 이는 본 발명의 화합물에 의한 생체내 표적 단백질 ERK1/2의 효과적인 억제를 시사한다. 당업자는 임상 환경에서 인간 종양 이종이식편 모델에서의 활성 및 항-종양 활성 간에 확립된 연관성이 존재함을 인지할 것이다.

[0394] 특히 유망한 유용성을 갖는 화학식 I~III의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 검정을 이용하여 확인될 수 있다. 예를 들어, ERK1/2 생화학적 검정에서 100 nM 미만의 IC₅₀값, 및 포스포-RSK1 및 세포 증식 검정에서 500 nM 미만의 IC₅₀값을 나타내고 하나 이상의 인간 종양 이종이식편 모델에서 40% 이상의 종양 성장 억제를 유도하는 것으로 나타난 화학식 I~III의 화합물이 특히 유용한 본 발명의 화합물로 확인될 것이다.

[0395] 하나의 구현예에서, RAS/RAF/MEK/ERK 경로의 조절 방법이 제공되며, 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I~III의 화합물을 투여하는 단계가 포함된다.

[0396] 추가 구현예에서, ERK1/2의 억제 방법이 제공되며, 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I~III의 화합물을 투여하는 단계가 포함된다.

[0397] 또 다른 바람직한 구현예에서, 이상조절된 RAS/RAF/MEK/ERK 경로로 생성되는 비정상적 세포 성장을 특징으로 하는 질환의 치료 방법이 제공되며, 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I~III의 화합물을 투여하는 단계가 포함된다.

[0398] 또 다른 바람직한 구현예에서, ERK1/2의 억제에 의해 치료가능한 상태의 치료 방법이 제공되며, 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I~III의 화합물을 투여하는 단계가 포함된다.

[0399] 상태의 치료를 위해 이용되는 경우, 본원에서 이용되는 화합물의 "치료 유효량"은 적어도 상태의 진행을 지연시키는 양이다. 암의 치료를 위해 이용되는 경우, 화합물의 "치료 유효량"은 암의 진행을 지연시키거나, 유체(예

컨대, 혈액, 말초 세포 또는 림프액) 중 암 세포의 수를 감소시키거나, 종양 크기를 감소시키거나, 전이를 억제하거나, 종양 성장을 억제하거나 및/또는 암의 하나 이상의 증상을 경감시킬 수 있는 양이다. 암 치료법에 있어서, 유효성은, 예를 들어 질환 진행까지의 시간을 평가하고/하거나 반응률을 결정함으로써 측정될 수 있다.

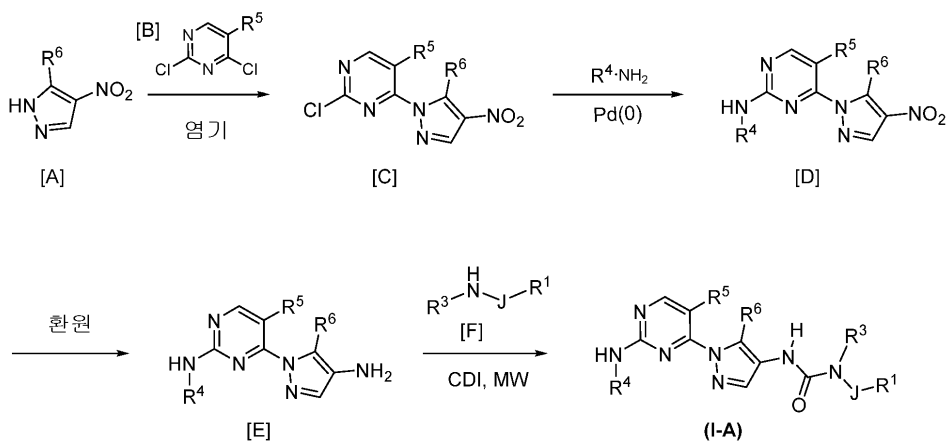
발명의 효과

도면의 간단한 설명

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0400] **화합물의 제조 방법**
- [0401] 화학식 I~III의 화합물의 제조에 유용한 방법을 실시예에 나타내며, 아래의 반응식에서 일반화된다. 당업자는 반응식이 화학식 I~III의 다른 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체를 제조하기 위해 채택될 수 있음을 인지할 것이다.
- [0402] 본원에 기재된 화합물을 제조하기 위해 기재된 하기 반응에서, 반응에서 이의 원치 않는 참여를 배제하기 위해, 반응성 작용기, 예를 들어 최종 산물에서 요망되는 하이드록실, 아미노, 이미노, 티오 또는 카복실기를 보호하는 것이 필요할 수 있다. 통상적 보호기는 표준 관습에 따라 이용될 수 있고, 예를 들어, 문헌[Green et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991]을 참고한다.
- [0403] 아래의 반응식은 화학식 I~III의 화합물의 합성을 개략한다. 이에 뒤따르는 실시예는 각 반응식에서 제조되는 대표로서 예시되며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다.
- [0404] 하기 약어가 이용되며, 나타낸 정의를 갖는다: MHz는 메가헤르츠(주파수)이며, m은 다중선이고, t는 삼중선이고, d는 이중선이고, s는 단일선이고, br은 넓은 형태이고, CDCl₃은 중수소 클로로포름이고, calcd는 계산값이고, min은 분이고, h는 시간이고, g는 그램이고, mmol은 밀리몰이고, mL은 밀리리터이고, N은 노르말(농도)이고, M은 몰(농도)이고, μM은 마이크로몰농도이고, ee는 거울상이성질체 과량이고, °C는 섭씨 온도이고, HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피이고, LC-MS는 액체 크로마토그래피-질량 분광측정이고, mp는 용융점이고, NMR은 핵 자기 공명이고, TLC는 박층 크로마토그래피이고, THF는 테트라하이드로푸란이고, MeOH는 메탄올이고, DCM은 디클로로메탄이고, DMF는 N,N-디메틸 포름아마이드이고, DMSO는 디메틸 설펍사이드이고, EtOH는 에틸 알코올이고, EtOAc는 에틸 아세테이트이고, MeOH는 메탄올이고, RT는 실온이고, HCl은 염화수소 또는 염화수소산이고, TFA는 트리플루오로아세트산이고, EtMgBr은 에틸 마그네슘 브로마이드이고, n-BuLi은 n-부틸 리튬이고, NaHCO₃는 나트륨 바이카보네이트이고, Na₂CO₃는 나트륨 카보네이트이고, Na₂SO₄는 나트륨 설페이트이고, NMP는 N-메틸-2-피롤리돈이고, EDC 또는 EDC.HCl은 N-(3-디메틸-아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드이고, TEA는 트리에틸아민이고, DIPEA는 디이소프로필에틸아민이고, HOBT는 N-하이드록시-벤조트리아졸 또는 N-하이드록시-벤조트리아졸 수화물이고, 및 T3P는 프로필포스폰산 무수물이다.
- [0405] **반응식**

[0406] 반응식 1



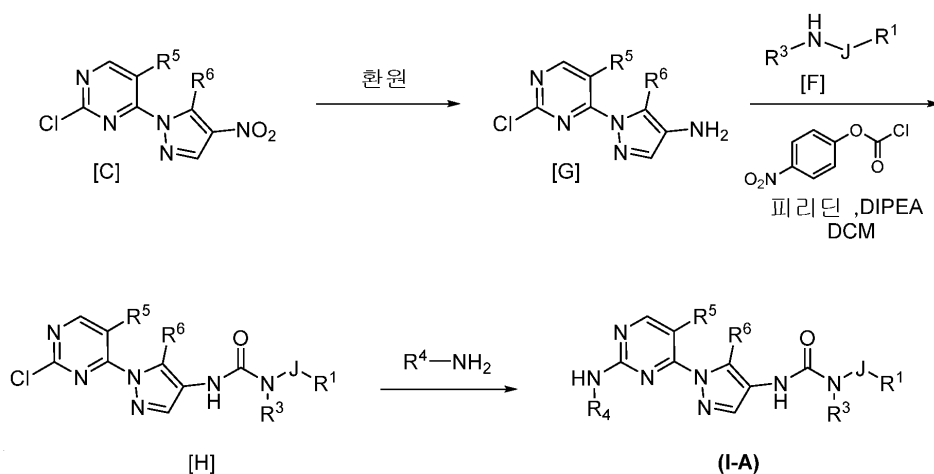
[0407]

[0408]

반응식 1은 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 하나의 합성 방법을 도시하며, 여기서 M은 NH, Z = N, X = N, J = -CH(R²)- 또는 -CH(R²)CH₂-, R² = H, C₁₋₄알킬, CH₂OH, CH₂OC₁₋₆알킬, 또는 CH₂N(C₁₋₆알킬)₂, 및 Y = CH이다. 하나의 구현예에서, 4-니트로피라졸[A]을 2,4-디클로로피리미딘[B]과 반응시켜 피라졸릴-피리미딘[C]을 제공한다. 상기 반응을 염기, 예컨대 칼륨 카보네이트의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 아세톤 또는 디옥산 중 수행한다. 반응은 용매의 환류 온도까지의 승온에서 수행할 수 있다. 이어서 중간체[C]를 아민 R⁴-NH₂과 반응시켜 중간체[D]를 제공한다. 상기 커플링 반응은 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd₂(dba)₃[트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)], BINAP(2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸), 및 칼륨 카보네이트의 존재 하에, 적합한 용매, 예컨대 디옥산 중 수행할 수 있다. 반응은 승온에서, 예를 들어 디옥산 중 90°C에서 밀봉 유리 튜브에서 수행할 수 있다. 이어서 [D]에서의 니트로 모이어티의 환원은 아미노-피라졸릴 중간체[E]를 제공한다. 상기 환원 공정은 온도, 예컨대 0°C 내지 25°C에서, 용매, 예컨대 THF:메탄올(2:1) 중 아연 분말 및 암모늄 클로라이드와의 반응에 의해 수행할 수 있다. 이어서 아민 중간체[E]를 아민[F]과 반응시켜 본 발명의 화합물, 즉 우레아(I-A)를 형성한다. 상기 커플링 반응은 용매, 예컨대 THF 중 CDI(1,1'-카보닐디이미다졸)를 이용하여 수행할 수 있다. 반응은 승온에서, 예를 들어 THF 중 85°C 내지 120°C에서 마이크로파 조사로 수행할 수 있다. 상기 커플링 반응은 또한 CDI 대신, 4-니트로-페닐 클로로포르메이트, 피리딘 및 DIPEA(디이소프로필에틸아민)를 이용하여 수행할 수 있다.

[0409]

반응식 2



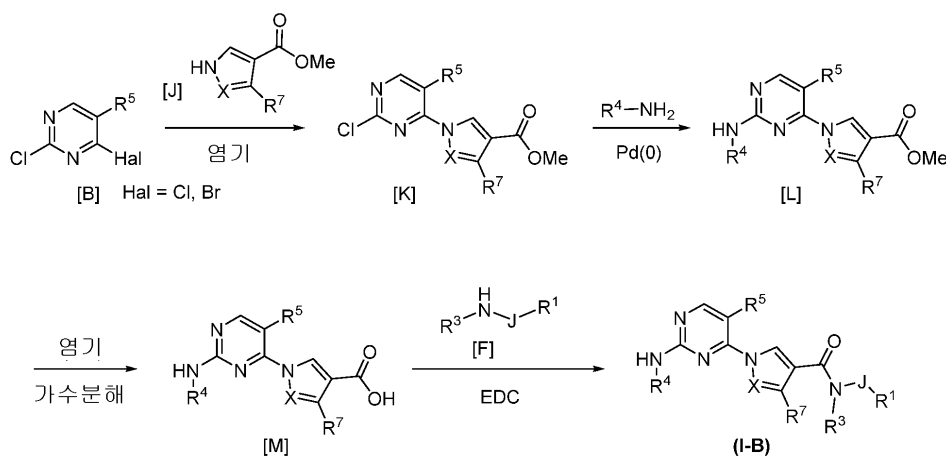
[0410]

[0411]

반응식 2는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 합성 방법을 도시하며, 상기 예에서, M은 NH, Z = N, X = N, J = -CH(R²)- 또는 -CH(R²)CH₂-, R² = H, C₁₋₄알킬, CH₂OH, CH₂OC₁₋₆알킬, 또는 CH₂N(C₁₋₆알킬)₂, 및 Y = CH이다. 상기 방법에서, 중간체[C]를 반응식 1에 기재된 바와 같이 제조한 후, 환원 공정을 수행하여 아미노-피라졸

[G]을 제공한다. 상기 환원 공정은 온도, 예컨대 0°C 내지 25°C에서, 용매, 예컨대 THF:메탄올(2:1) 중 아연 분말 및 암모늄 클로라이드와의 반응에 의해 수행할 수 있다. 이어서 아민 중간체[G]를 아민[F]과 반응시켜 우레아 중간체[H]를 형성한다. 상기 반응은 온도, 예컨대 0°C 내지 25°C에서, 적합한 용매, 예컨대 DCM(디클로로메탄) 중 4-니트로-페닐 클로로포르메이트, 피리딘 및 DIPEA(디이소프로필에틸아민)를 이용하여 수행할 수 있다. 이어서 중간체[H]를 아민 R⁴-NH₂과 반응시켜 본 발명의 화합물(I-A)을 제공한다. 상기 커플링 반응은 적합한 용매, 예컨대 디옥산 중 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd₂(dba)₃, BINAP, 및 칼륨 카보네이트의 존재 하에 수행할 수 있다. 반응은 승온에서, 예를 들어 디옥산 중 90°C에서 밀봉 유리 튜브에서 수행할 수 있다. 마지막 단계를 위한 대안적 방법은 밀봉 유리 튜브에서 가열하며, 선택적으로 DIPEA의 존재 하에, 중간체[H]를 에탄올 또는 이소프로판올 중 아민 R⁴-NH₂과 반응시키는 것이다.

[0412] 반응식 3

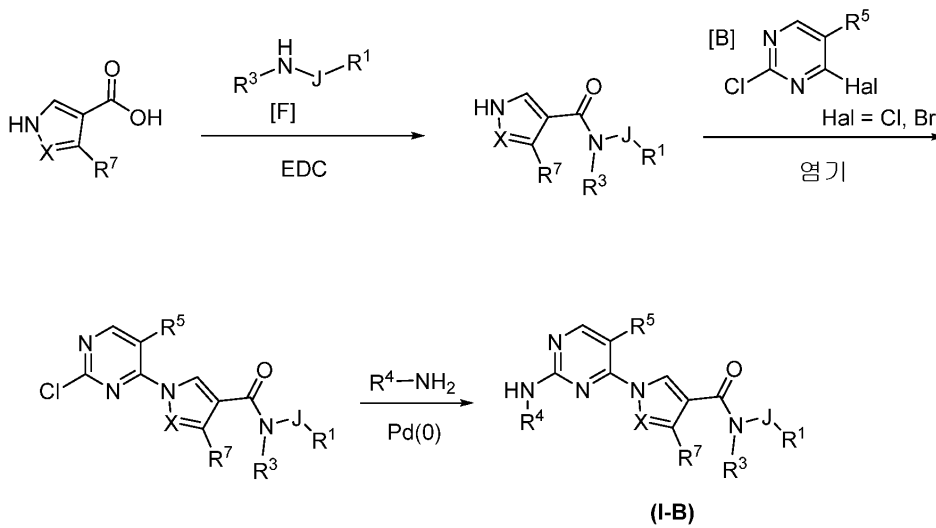


[0413]

[0414]

반응식 3은 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 하나의 합성 방법을 도시하며, 상기 예에서 M은 결합이고, Z = N, J = -CH(R²)- 또는 -CH(R²)CH₂-, R² = H, C₁₋₄알킬, CH₂OH, CH₂OC₁₋₆알킬, 또는 CH₂N(C₁₋₆알킬)₂, 및 Y = CR⁷이다. 상기 방법에서, 2,4-디클로로피리미딘 또는 2-클로로-4-브로모피리미딘[B]을 헤테로사이클릭 에스테르 [J]와 반응시켜 중간체[K]를 형성한다. 반응은 적합한 용매, 예컨대 아세트니트릴 중 열기, 예를 들어 칼륨 카보네이트의 존재 하에 수행할 수 있다. 반응은 용매의 환류 온도까지의 승온에서 수행할 수 있다. 이어서 중간체[K]를 아민 R⁴-NH₂과 반응시켜 중간체[L]를 제공한다. 상기 커플링 반응은 적합한 용매, 예컨대 디옥산 중 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd₂(dba)₃, BINAP, 및 칼륨 카보네이트의 존재 하에 수행할 수 있다. 반응은 승온에서, 예를 들어 디옥산 중 90°C 내지 100°C에서 밀봉 유리 튜브에서 수행할 수 있다. 중간체[L]를 형성하기 위한 대안적 방법은 밀봉 유리 튜브에서 가열하며, 선택적으로 DIPEA의 존재 하에, 중간체[K]를 에탄올 또는 이소프로판올 중 아민 R⁴-NH₂과 반응시키는 것이다. 중간체[L]에서의 에스테르 모이어티를 가수분해하여, 예를 들어 온도, 예컨대 0°C 내지 50°C에서 용매, 예컨대 메탄올 또는 THF 중 수성 나트륨 하이드록사이드 또는 수성 리튬 하이드록사이드로 처리하여, 대응하는 카복실산[M]을 제공한다. 이어서 중간체[M]를 아민[F]과 커플링하여 본 발명의 화합물, 즉 아마이드(I-B)를 형성한다. 상기 아마이드-커플링 반응은 적합한 용매, 예컨대 NMP(N-메틸-2-피롤리돈) 중 선택적으로 HOBt(1-하이드록시벤조트리아졸) 및 트리에틸아민의 존재 하에 아마이드-커플링 시약 EDC[1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드]를 이용하여 수행할 수 있다. 반응은 온도, 예컨대 0°C 내지 25°C에서 수행할 수 있다. 상기 커플링 반응은 대안적으로 당업자에게 공지된 임의의 몇몇 다른 아마이드-커플링 시약, 예를 들어 T3P(프로필포스폰산 무수물)를 이용하여 수행할 수 있다.

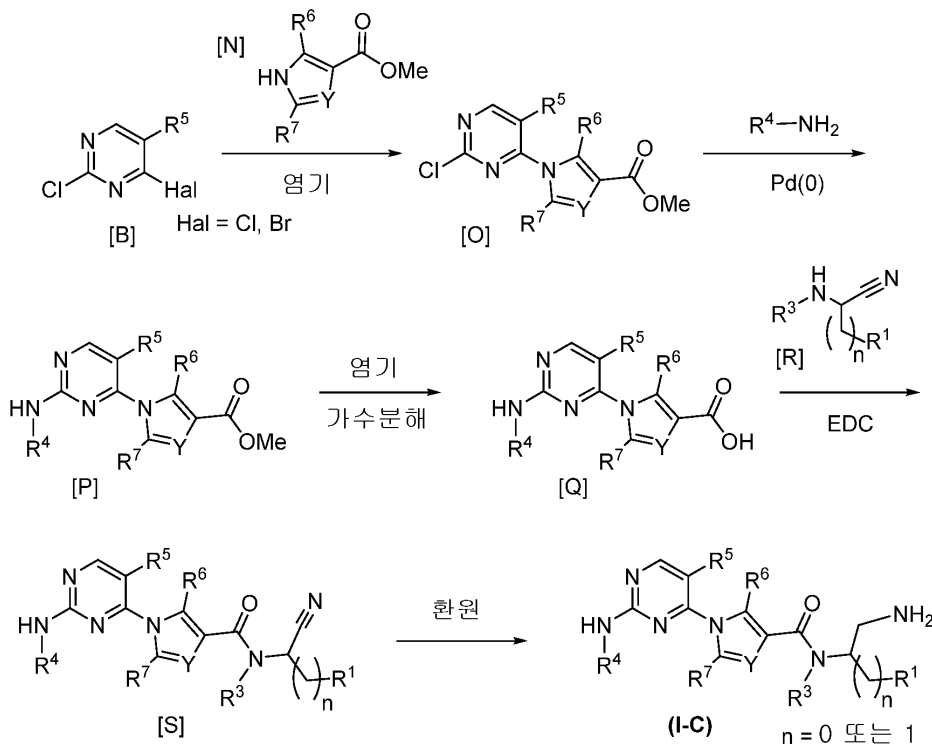
[0415] 반응식 3a



[0416]

[0417] 반응식 3a는 반응식 3의 변형을 도시하며, 여기서 먼저 아민[F]과의 아마이드-커플링 반응 후 피리미딘[B]과의 반응, 이어서 아민 R⁴-NH₂과의 반응을 수행하여 본 발명의 화합물, 즉 아마이드(I-B)를 제공한다.

[0418] 반응식 4

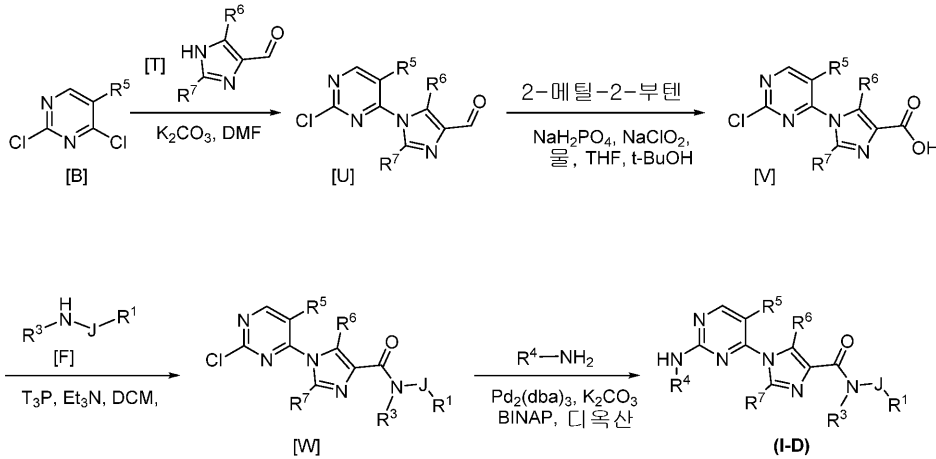


[0419]

[0420] 반응식 4는 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 합성 방법을 도시하며, 여기서 M은 결합이고, R² = CH₂NH₂, Z = N, 및 X = CR⁷이다. 상기 방법에서, 2,4-디클로로피리미딘 또는 2-클로로-4-브로모피리미딘[B]을 [K]의 제조를 위해 반응식 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 헤테로사이클릭 에스테르[N]와 커플링하여 중간체[O]를 형성한다. 중간체[P]를 형성하기 위한 화합물[O]과 아민 R⁴-NH₂의 반응을 [L]의 제조를 위해 반응식 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 수행한다. 대응하는 카복실산[Q]을 형성하기 위해 [P]에서 에스테르 모이어티의 가수분해를 [M]의 제조를 위해 반응식 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 달성한다. 이어서 아마이드-커플링 방법, 예컨

대 **반응식 3**에서 (I-B)의 제조를 위해 기재된 방법을 이용하여, 중간체[Q]를 아민[R]과 커플링하여 아마이드 [S]를 형성한다. 대안으로서, 에스테르 중간체[P]는 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 중 트리메틸알루미늄의 존재 하에 아민[R]과의 반응에 의해 직접 (S)로 전환할 수 있다. 반응은 선택적으로 마이크로파 조사를 이용해서, 온도, 예컨대 0°C 내지 100°C에서 수행한다. [S]에서 니트릴 모이어티의 환원을 메탄올계 암모니아 중 래니 니켈을 이용한 수소화에 의해 수행하여, 대응하는 아민(I-C)인 본 발명의 화합물을 제공한다. 반응은, 예를 들어 약 실온에서 16시간 동안 25 psi 수소에서 수행한다.

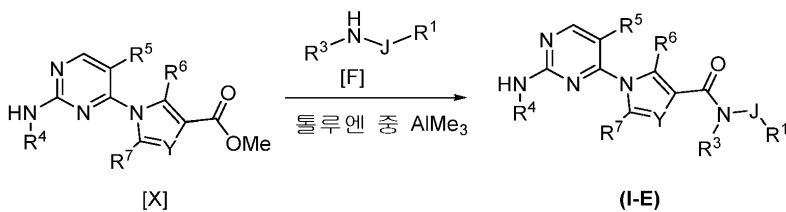
[0421] **반응식 5**



[0422]

[0423] **반응식 5**는 화학식 I의 화합물을 합성하기 위한 또 다른 방법을 도시하며, 상기 실시예에서 M은 결합이고, Z = N, J = -CH(R²)- 또는 -CH(R²)CH₂-, R² = H, C₁₋₄알킬, CH₂OH, CH₂OC₁₋₆알킬, 또는 CH₂N(C₁₋₆알킬)₂, Y = N, 및 X = C-R⁷이다. 상기 방법에서, 알데하이드 빌딩 블록[T]을 2,4-디클로로피리미딘(또는 2-클로로-4-브로모피리미딘)과 반응시켜 알데하이드 중간체[U]를 제조한 후, 당분야에 공지된 방법에 의해 대응하는 카복실산 중간체[V]로 전환한다. 이어서 중간체[V]를 아마이드-커플링 방법, 예컨대 **반응식 3**에 기재된 방법에 의해 아민[F]과 커플링하여 아마이드 중간체[W]를 형성한다. 방법, 예컨대 **반응식 3**에서 [L]의 형성을 위해 기재된 방법에 의해 [W]와 아민 R⁴-NH₂의 반응으로 본 발명의 화합물(I-D)을 제공한다.

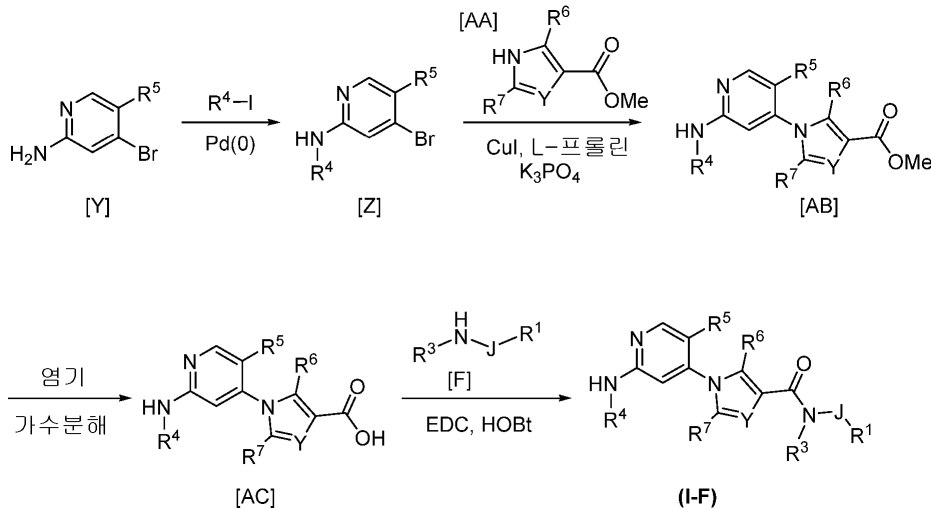
[0424] **반응식 6**



[0425]

[0426] **반응식 6**은 화학식 I의 화합물을 합성하기 위한 또 다른 방법을 도시하며, 여기서 M은 결합이고, Z = N, J = -CH(R²)- 또는 -CH(R²)CH₂-, R² = H, C₁₋₄알킬, CH₂OH, CH₂OC₁₋₆알킬, 또는 CH₂N(C₁₋₆알킬)₂, 및 X = C-R⁷이다. 상기 방법에서, 중간체[X]는 **반응식 4**에서 중간체[P]를 제조하기 위해 이용된 방법과 유사한 방법에 의해 제조한다. 이어서 에스테르 중간체[X]를 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 중 트리메틸알루미늄의 존재 하에 아민[F]과 반응시킨다. 반응을 온도, 예컨대 0°C 내지 100°C에서, 선택적으로 마이크로파 조사를 이용하여 수행하여, 본 발명의 화합물(I-E)을 제공한다. 상기 방법은 R⁴가 선택적으로 치환된 알킬인 경우 특히 유용성을 갖는다.

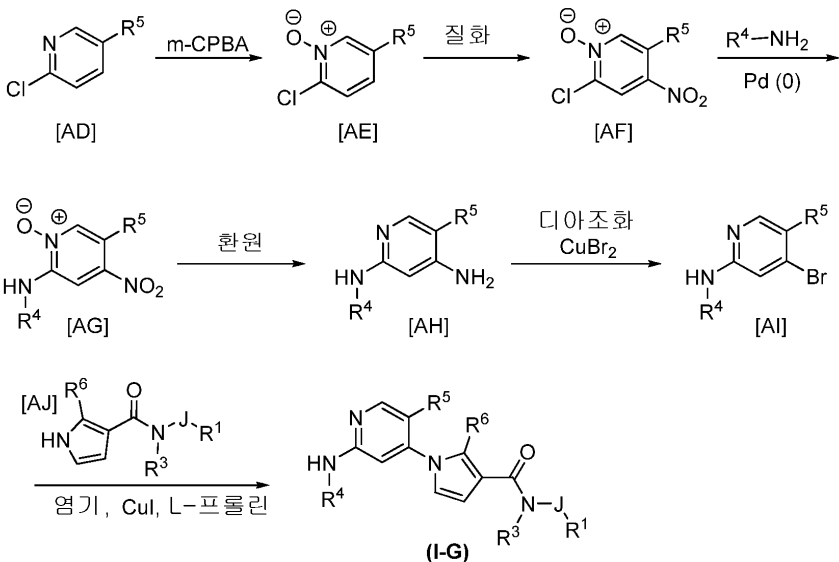
[0427] 반응식 7



[0428]

[0429] 반응식 7은 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 도시하며, 상기 예에서 M은 결합이고, Z = CH, J = -CH(R²)- 또는 -CH(R²)CH₂-, R² = H, C₁₋₄알킬, CH₂OH, CH₂OC₁₋₆알킬, 또는 CH₂N(C₁₋₆알킬)₂, 및 X = C-R⁷이다. 상기 방법에서, 2-아미노-4-브로모피리딘[Y]을 팔라듐(0) 촉매의 존재 하에 요오도 화합물 R⁴-I과 반응시켜 피리딘 중간체[Z]를 제공한다. 중간체[Z]를 헤테로사이클릭 에스테르[AA]와 반응시켜 중간체[AB]를 제공한다. 상기 반응을 밀봉 유리 튜브에서 온도, 예컨대 25°C 내지 150°C에서 구리(I) 요오다이드, L-프롤린 및 칼륨 포스페이트의 존재 하에, 용매, 예컨대 DMF 중 수행한다. 중간체[AB]에서의 에스테르 모이어티를 방법, 예컨대 반응식 3에서 [M]의 형성을 위해 기재된 방법에 의해 가수분해한 후, 카복실산 중간체[AC]를 아마이드-커플링 방법, 예컨대 반응식 3에 기재된 방법을 이용하여 [F]와 반응시켜, 본 발명의 화합물(I-F)을 제공한다. 대안적으로, 에스테르 중간체 [AB]는 반응식 6에 기재된 방법을 이용하여 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 중 트리메틸알루미늄을 이용하여 (I-F)로 직접 전환할 수 있다.

[0430] 반응식 8

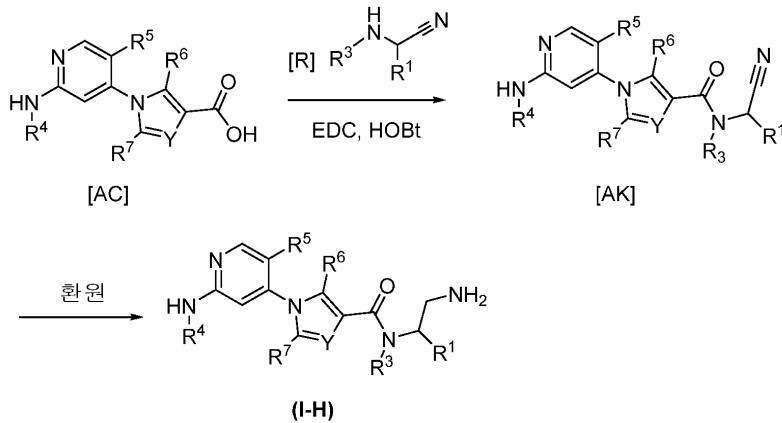


[0431]

[0432] 반응식 8은 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 추가 방법을 도시하며, 상기 경우 M은 결합이고, Z = CH, J = -CH(R²)- 또는 -CH(R²)CH₂-, R² = H, C₁₋₄알킬, CH₂OH, CH₂OC₁₋₆알킬, 또는 CH₂N(C₁₋₆알킬)₂, X = CH, 및 Y = CH이다. 상기 방법에서, 2-클로로-피리딘[AD]을 산화하고, 질화한 후 아민 R⁴-NH₂과 반응시켜 4-니트로-피리딘 N-옥사이드 중간체[AG]를 제공한다. [AG]에서의 N-옥사이드 및 니트로 모이어티를 환원하고 [AH]에서 생성 4-아

미노기를 브로마이드 모이어티로 전환한다. 이어서 4-브로모-피리딘 중간체[AI]를 적절한 헤테로사이클, 예컨대 피롤 유도체[AJ]와 반응시켜, 본 발명의 화합물(I-G)을 제공한다.

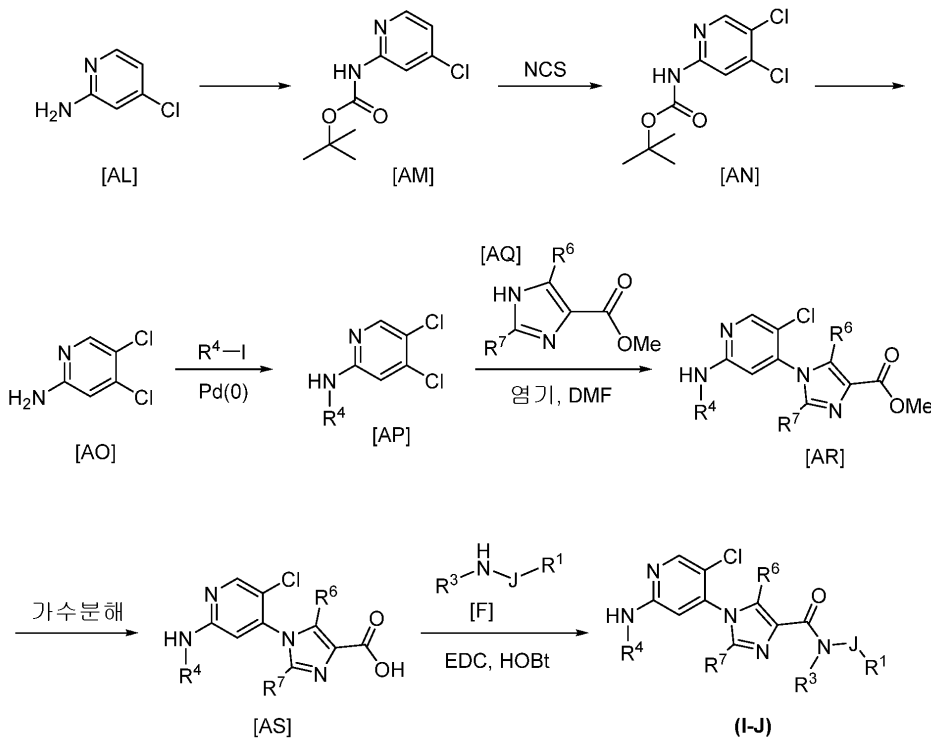
[0433] 반응식 9



[0434]

[0435] 반응식 9는 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 도시하며, 상기 예에서 M은 결합이고, Z = CH, X = C-R⁷, J = -CH(R²)- 및 R² = CH₂NH₂이다. 상기 방법에서, 반응식 4 및 7에 도시된 일반 방법의 양태를 이용하고 조합하여 본 발명의 화합물(I-H)을 제공한다.

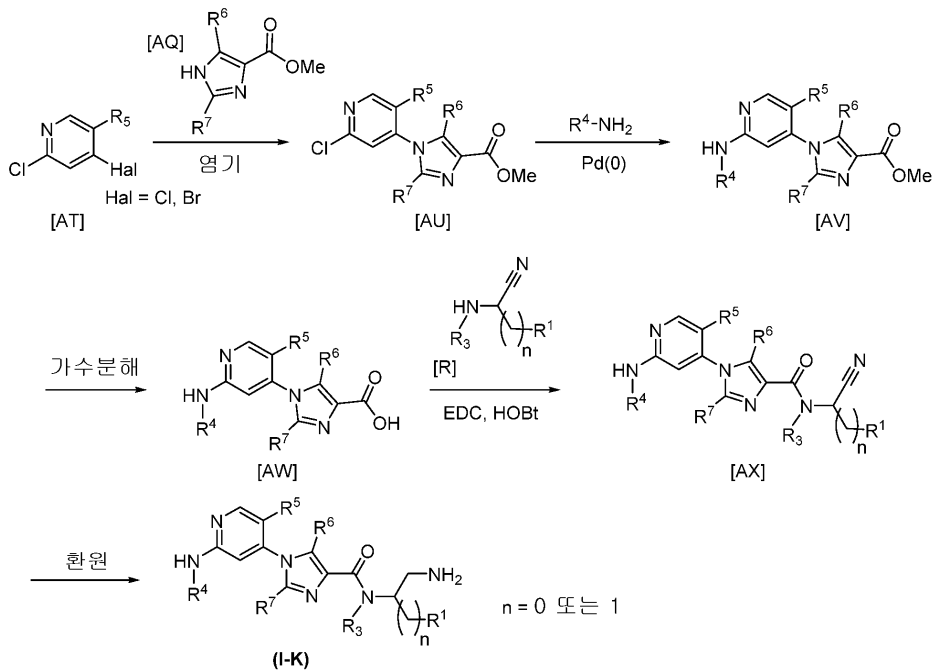
[0436] 반응식 10



[0437]

[0438] 반응식 10은 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 도시하며, 상기 예에서 M은 결합이고, Z = CH, J = -CH(R²)- 또는 -CH(R²)CH₂-, R² = H, C₁₋₄알킬, CH₂OH, CH₂OC₁₋₆알킬, 또는 CH₂(C₁₋₆알킬)₂, R⁵ = Cl, X = C-R⁷, 및 Y = N이다. 상기 방법에서, 4-클로로-피리딘[AL]을 3단계로 3,4-디클로로-피리딘[AO]으로 전환한 후, 후속 단계에서 상기 반응식에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 본 발명의 화합물(I-J)로 전환한다.

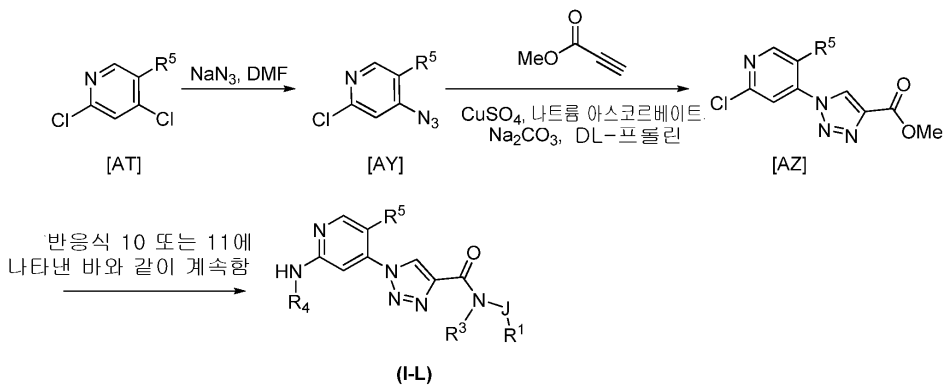
[0439] 반응식 11



[0440]

[0441] 반응식 11은 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 도시하며, 상기 예에서 M은 결합이고, Z = CH, R² = CH₂NH₂, X = C-R⁷, 및 Y = N이다. 상기 방법에서, 2,4-디클로로-피리딘 또는 2-클로로-4-브로모피리딘[AT]을 적합한 용매, 예컨대 DMF 중 염기, 예컨대 칼륨 카보네이트의 존재 하에 헤테로사이클릭 에스테르[AQ]와 반응시킨다. 반응은 실온에서 승온, 예컨대 100°C 또는 용매의 환류 온도까지 수행할 수 있다. 이어서 2-클로로-피리딘 중간체[AU]를 아민 R⁴-NH₂과 반응시켜 중간체[AV]를 제공한다. 상기 커플링 반응은 적합한 용매, 예컨대 디옥산 중 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd₂(dba)₃, BINAP, 및 칼륨 카보네이트의 존재 하에 수행할 수 있다. 반응은 승온에서, 예를 들어 디옥산 중 90°C에서 밀봉 유리 튜브에서, 또는 마이크로파 조사를 이용하여 100°C에서 수행할 수 있다. 이어서 중간체[AV]의 에스테르 모이어티를, 예를 들어 온도, 예컨대 0°C 내지 50°C에서 용매, 예컨대 메탄올 또는 THF 중 수성 나트륨 하이드록사이드 또는 수성 리튬 하이드록사이드로의 처리에 의해 가수분해하여 대응하는 카복실산[AW]을 제공한다. 이어서 카복실산[AW]을 아마이드-커플링 방법, 예컨대 반응식 3에서 (I-B)의 제조를 위해 기재된 방법을 이용하여 아민[R]과 커플링하여 아마이드[AX]를 형성한다. 메탄올계 암모니아 중 래니 니켈을 이용한 수소화에 의해 [AX]에서 니트릴 모이어티의 환원을 수행하여 대응하는 아민(I-K)인, 본 발명의 화합물을 제공한다. 반응은 예를 들어, 약 실온에서 약 6 내지 16시간 동안 15 psi 내지 25 psi 수소에서 수행한다.

[0442] 반응식 12

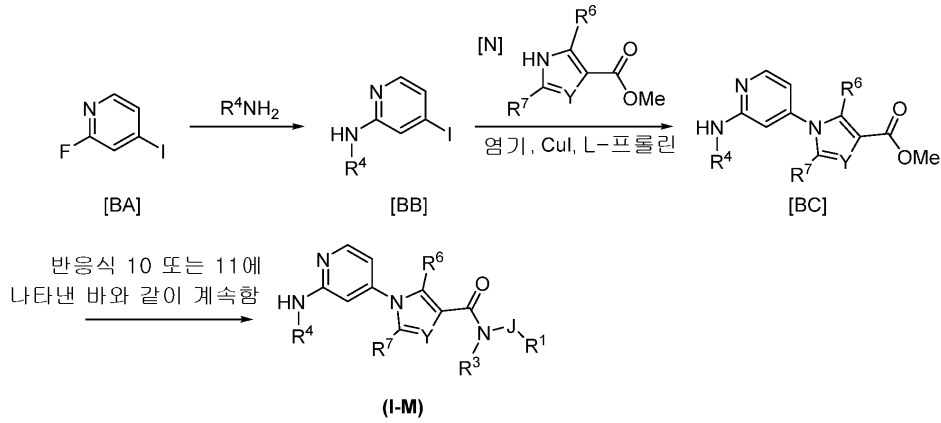


[0443]

[0444] 반응식 12는 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 도시하며, 상기 실시예에서 M은 결합이고, Z = CH, X = N, 및 Y = N이다. 상기 방법에서, 2,4-디클로로-피리딘(또는 2-클로로-4-브로모피리딘)[AT]을 나트륨 아자이드와 반응시

켜 4-아지도-피리딘[AY]을 제공한 후, 메틸 프로피오네이트와 축합하여 트리아졸 중간체[AZ]를 제조한다. 중간체[AZ]에서 에스테르 모이어티를 방법, 예컨대 **반응식 11**에 기재된 방법에 의해 가수분해하여 대응하는 카복실산을 얻고, 이를 아마이드-커플링 방법, 예컨대 **반응식 10**에 기재된 방법을 이용하여 아민, 예컨대 [F]와 반응시키거나, 아마이드-커플링 방법을 이용하여 아민, 예컨대 [R]과 반응시킨 후, 예컨대 **반응식 11**에 기재된 바와 같이 환원하여 본 발명의 화합물(I-L)을 제공한다.

[0445] **반응식 13**

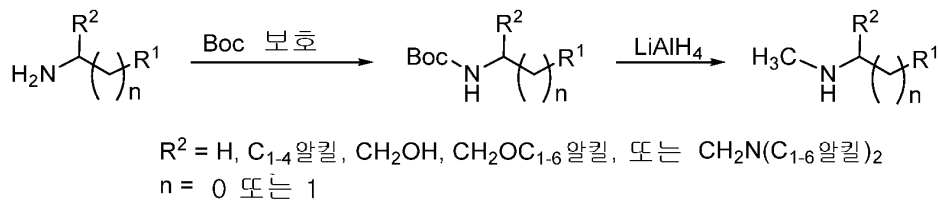


[0446]

[0447] **반응식 13**은 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 도시하며, 상기 예에서 M은 결합이고, Z = CH, R⁵ = H, 및 X = CR⁷이다. 상기 방법에서, 2-플루오로-4-요오도-피리딘[BA]을 아민 R⁴-NH₂과 반응시켜 중간체[BB]를 제공한다. 반응을 적합한 용매, 예컨대 DMF 또는 NMP 중에 수행하고, 승온에서, 예를 들어 90°C 내지 100°C에서 밀봉 유리 튜브에서 수행할 수 있다. 이어서 중간체[BB]를 헤테로사이클릭 에스테르[N]와 반응시켜 중간체[BC]를 제공한다. 반응을 밀봉 유리 튜브에서 25°C 내지 승온, 예컨대 100°C 내지 150°C 범위의 온도에서 L-프롤린, 구리(I) 요오다이드, 및 염기, 예컨대 칼륨 카보네이트의 존재 하에 적합한 용매, 예컨대 DMF 또는 NMP 중에 수행한다. 중간체[BC]에서의 에스테르 모이어티를 방법, 예컨대 **반응식 11**에 기재된 방법에 의해 가수분해하여 대응하는 카복실산을 얻은 뒤, 아마이드-커플링 방법, 예컨대 **반응식 10**에 기재된 방법을 이용하여 아민, 예컨대 [F]와 반응시키거나, 아마이드-커플링 방법을 이용하여 아민, 예컨대 [R]과 반응시킨 후 예컨대 **반응식 11**에 기재된 바와 같이 환원하여, 본 발명의 화합물(I-M)을 제공한다.

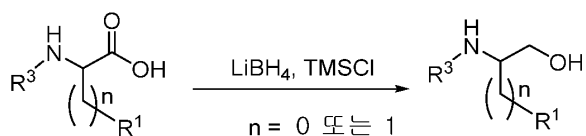
[0448] 화학식 I의 화합물의 합성에서 이용된 합성 빌딩 블록의 제조에 유용한 방법을 아래의 반응식에 나타낸다. 당업자는 반응식이 다른 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체를 제조하기 위해 채택될 수 있음을 인지할 것이다.

[0449] **반응식 14**



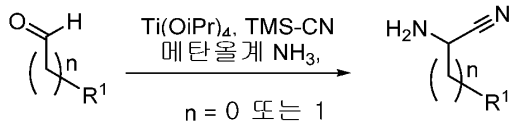
[0450]

[0451] **반응식 15**



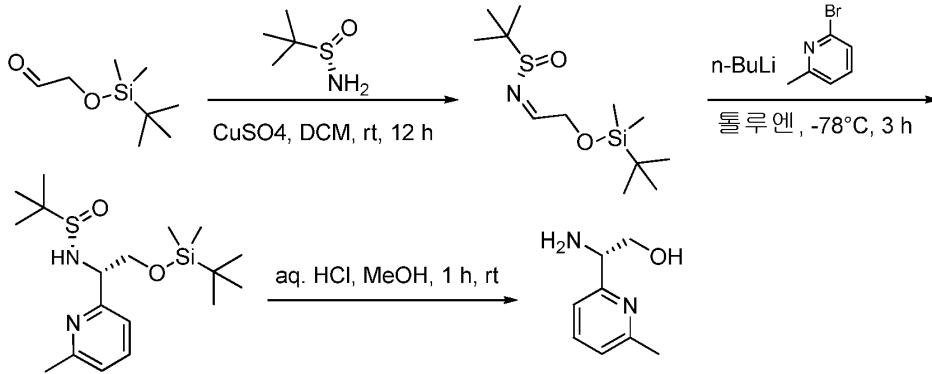
[0452]

[0453] 반응식 16



[0454]

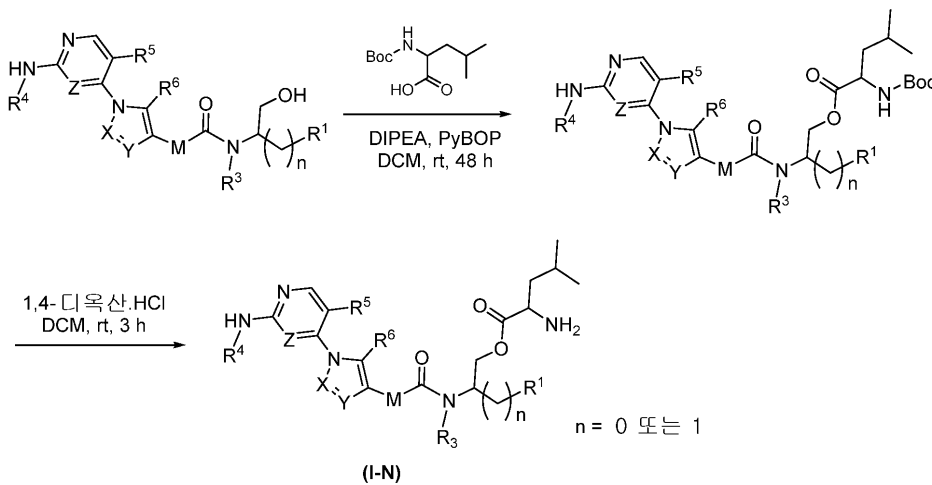
[0455] 반응식 17



[0456]

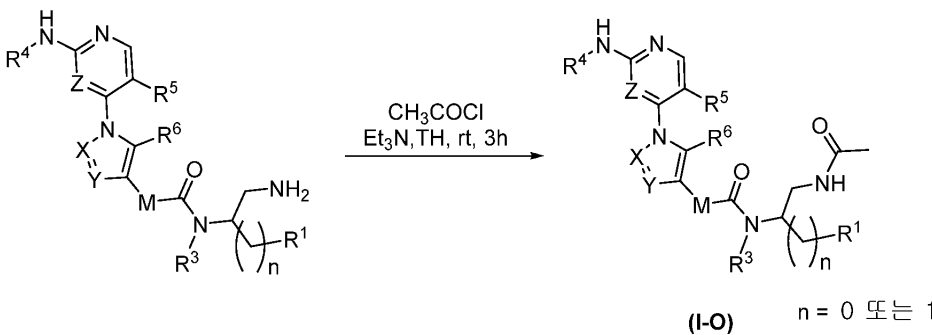
[0457] 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물의 전구약물로서 작용할 수 있는 (I-N) 및 (I-O)의 제조에 유용한 방법의 예를 아래의 반응식 18 및 19에 나타낸다. 당업자는 이러한 반응식이 화학식 I의 화합물의 전구약물로서 작용할 수 있는 추가 화합물을 제조하기 위해 채택될 수 있음을 인지할 것이다.

[0458] 반응식 18



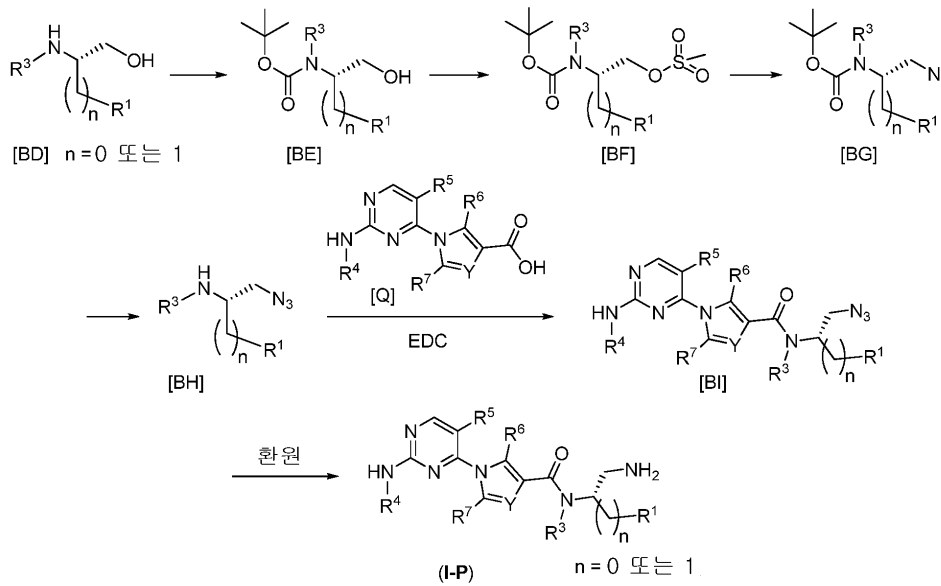
[0459]

[0460] 반응식 19



[0461]

[0462] 반응식 20



[0463]

[0464] 반응식 20은 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 추가 방법을 도시하며, 상기 예에서 M은 결합이고, $R^2 = CH_2NH_2$,

Z = N, 및 X = CR⁷이다. 상기 방법은 반응식 4에 기재된 방법의 대안을 제공한다. 상기 방법에서, 아미노-알코올(상기 예에서, 단일 거울상이성질체)[BD]를 표준 방법에 의해 N-Boc 보호 유사체[BE]로 전환한 후, 하이드록실 모이어티를, 예를 들어 용매, 예컨대 디클로로메탄 중 메탄설폰닐 클로라이드 및 트리에틸아민과의 반응에 의해, 대응하는 메탄설폰네이트 에스테르로 전환한다. 이어서 상기 메탄설폰네이트 화합물[BF]을 나트륨 아자이드와 반응시켜 대응하는 아자이드 유도체[BG]를 형성한다. 아자이드 반응을 적합한 용매, 예컨대 DMF 또는 NMP 중에 수행하고, 승온에서, 예를 들어 약 50°C에서 수행할 수 있다. 이어서 N-Boc기를 표준 방법에 의해, 예를 들어 디옥산 중 4 M HCl로의 처리에 의해 제거한다. 그 뒤 생성 아미노 아자이드 화합물[BH]을 아마이드-커플링 방법, 예컨대 반응식 3에서 (I-B)의 제조를 위해 기재된 방법을 이용하여 중간체[Q]와 커플링하여 아마이드[B I]를 형성한다. 아자이드 모이어티를, 예를 들어 용매, 예컨대 메탄올 중 아연 분진 및 암모늄 클로라이드와의 반응에 의해 환원하여 본 발명의 화합물(I-P)을, 상기 예에서는 단일 거울상이성질체로 제공한다.

[0465] 실시예

[0466] 모든 반응은 달리 명시되지 않는 한 건조 질소 및 또는 아르곤 분위기 하에 수행하였다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 원료, 용매 및 시약은 상업적 공급처(예컨대, Avocado Research Chemicals, Apollo Scientific Limited, Bepharma Ltd., Combi-Blocks Inc., Sigma Aldrich Chemicals Pvt. Ltd., Ultra Labs, Toronto Research Chemicals Inc., Chemical House, RFCL Limited, Spectro Chem Pvt. Ltd., Leonid Chemicals, Loba Chemie, Changzhou Yangyuan, NeoSynth., Rankem 등)로부터 구매하여 추가 정제 없이 그대로 사용했거나 시약은 당분야에 공지된 절차에 의해 합성할 수 있다. 전형적으로, 각 반응의 진행을 TLC 분석에 의해 모니터링하였다.

[0467] Biotage Isolera® One 및 CombiFlash®(Teledyne Isco) 자동화 플래시 정제 시스템을 각각의 절차에서 언급된 용출액 조합을 이용하여, 조정제 산물의 정제를 위해 일반적으로 이용하였다. 플래시 크로마토그래피를 가압 용출액 흐름을 구현하기 위해 질소 및/또는 압축 공기와 함께 ChemLabs로부터의 실리카 겔(60~100, 100~200 및 230~400메쉬)을 이용하여 수행하였다. 분취용 박층 크로마토그래피(분취용 TLC)를 실리카 겔(Analtech, Inc. Delaware, USA의 GF 1500 μM 20 × 20 cm 및 GF 2000 μM 20 × 20 cm 프랩-스크워드 플레이트)을 이용하여 수행하였다. 분석용 박층 크로마토그래피(TLC)를 사전-코팅 실리카 겔 시트(Merck 60 F₂₅₄)를 이용하여 수행하였다. 시각적 검출은 자외선, p-아니스알데하이드 염색, 닐하이드린 염색, 디니트로페닐 하이dra진 염색, 칼륨 퍼망가네이트 염색, 또는 요오드로 수행하였다. 저온에서의 반응을 저온조, 예컨대, 0°C에서 H₂O/얼음, 및 -78°C에서 아세톤/건조 얼음을 이용하여 수행하였다. 마이크로파 조건 하의 반응은 CEM Discover SP 909155 마이크로파 오븐에서 수행하였다. 용융점은 LabIndia MR-VIS 가시 용융 범위 장치를 이용하여 결정하였다. ¹H NMR 스

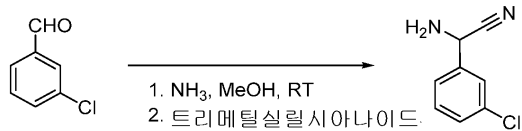
펙트럼은 내부 기준으로 테트라메틸실란을 이용하여 상온에서 Varian V400 분광측정기, Bruker 400으로(달리 주지되지 않는 한) 400 MHz에서 기록하였다. 화학적 이동값은 δ (ppm, parts per million)로 인용하였다. 모든 중간체 및 최종 화합물의 질량 스펙트럼을 6150 SQD 기계와 함께 Acquity® UPLC-SQD(Waters) & Agilent 1290 Infinity® UHPLC를 이용하여 기록하였다. HPLC 스펙트럼은 Agilent 1290 Infinity® UHPLC 및 Alliance(Waters) 시스템을 이용하여 기록하였다. LCMS 스펙트럼은 BEH C18 컬럼 및 Zorbax® HD C18 컬럼(50 mm × 2.1 mm × 1.7 μ m) & (50 mm × 2.1 mm × 1.8 μ m), 0.01%의 포름산 및 아세트니트릴 또는 0.01%의 트리플루오로아세트산 및 아세트니트릴의 이동상, 및 0.3 mL/min의 유속, 70 또는 50°C의 컬럼 온도, 및 3 내지 5 min의 수행 시간을 이용하여 다이오드 어레이 검출장치(DAD) 검출 LC-MS 기기와 함께 Agilent 1200® LCMS, Agilent 1290® UHPLC-SQD를 이용하여 기록하였다. 각각의 최종 화합물의 순도를 6150 SQD 기기 및 하기 조건으로 SQD 및 Agilent® DAD와 Waters® PDA를 이용하여 결정하였다:

[0468] 조건 1: 컬럼: BEH C18(Waters); 이동상: 0.01% 아세트산과 아세트니트릴 & 0.01% 아세트산과 메탄올; 구배: (B/%T): 0/0, 1.2/100, 2.5/100, 2.8/0, 3.0/0; 유속: 0.3 mL/min; 온도: 70°C; 수행 시간: 3.0 min.

[0469] 조건 2: 컬럼: Zorbax® HD C18; 이동상: 0.01% 아세트산과 아세트니트릴 & 0.01% 아세트산과 메탄올; 구배: (B/%T): 0/0, 2.5/100, 4.5/100, 4.8/0, 5.0/0; 유속: 0.3 mL/min; 온도: 50°C; 수행 시간: 5.0 min

[0470] 본 발명의 소정 화합물의 제조에서 이용하기 위해, 하기 중간체를 다음과 같이 제조하였다.

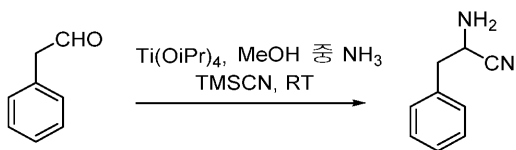
[0471] **제조 1: 2-아미노-2-(3-클로로페닐)아세트니트릴**



[0472]

[0473] 메탄올(100 mL) 중 3-클로로벤즈알데하이드(5 g, 35.0 mmol)의 용액을 RT에서 2 h 동안 암모니아 기체로 퍼징하였다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, 트리메틸실릴시아나이드(5.293 g, 53.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고 잔류물을 용출액으로 헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-아미노-2-(3-클로로페닐)아세트니트릴을 노란색 고체(4.8 g, 81% 수율)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.57(s, 1H), 7.47 - 7.40(m, 3H), 5.06(s, 1H), 2.92(s, 2H).

[0474] **제조 2: 2-아미노-3-페닐프로판니트릴**

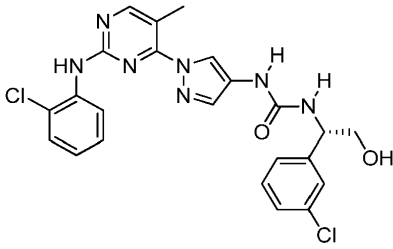


[0475]

[0476] MeOH(50 mL) 중 2-페닐아세트알데하이드(10.0 g, 83.33 mmol)의 교반 용액에 MeOH 중 NH₃(80.0 mL) 및 Ti(OiPr)₄(30.7 g, 108.33 mmol)를 첨가하고, 생성 용액을 2 h 동안 RT에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물에 트리메틸실릴시아나이드(TMSCN)(14.88 g, 149.9 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 20 h 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, 생성 흰색 침전을 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 에틸 아세테이트와 조합하고 염수(2 × 15 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 잔류물을 DCM 중 MeOH로 용출하며 콤비플래시(Combiflash)에 의해 정제하여 2-아미노-3-페닐프로판니트릴(5.4 g, 45%)을 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.37 - 7.21(m, 5H), 3.93(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.33 - 3.23(m, 2H), 2.36(br s, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 146.08, 실측값 *m/z* 147.04[M+H]⁺.

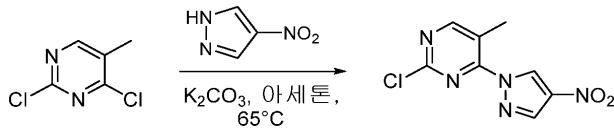
[0477] **반응식 1에 대한 대표예:**

[0478] 실시예 1: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(2-클로로-페닐)-아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)우레아(화합물 #2)



[0479]

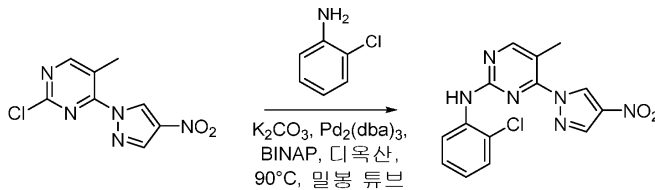
[0480] 단계 1: 2-클로로-5-메틸-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리미딘.



[0481]

[0482] 4-니트로-1H-피라졸(1.0 g, 8.8 mmol), 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘(1.18 g, 7.96 mmol), 칼륨 카보네이트(3.6 g, 26.4 mmol) 및 아세톤(30 mL)의 반응 혼합물을 6 h 동안 65°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시켰다; 잔류물을 수증 현탁하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 헹산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-5-메틸-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리미딘(0.73 g, 56%)을 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): 9.32(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.31(s, 1H), 2.69(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 239.02, 실측값 m/z 240.1[M+H]⁺.

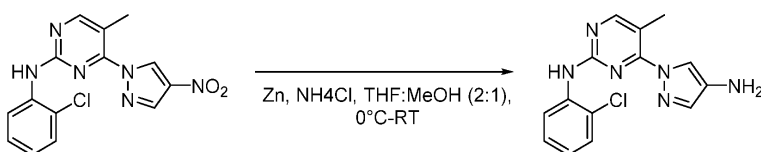
[0483] 단계 2: N-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리미딘-2-아민.



[0484]

[0485] 2-클로로-5-메틸-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리미딘(0.4 g, 1.67 mmol), 2-클로로아닐린(0.19 mL, 1.84 mmol), 칼륨 카보네이트(0.34 g, 2.5 mmol), 및 디옥산(15 mL)의 반응 혼합물을 유리 튜브에서 20 min 동안 질소 기체로 퍼징하였다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.076 g, 0.083 mmol) 및 BINAP(0.103 g, 0.167 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 다시 15 min 동안 질소 기체로 퍼징한 후 튜브를 밀봉하고 4시간 동안 90°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 증발시켰다; 잔류물을 수증 현탁하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 헹산 중 20% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리미딘-2-아민(0.33 g, 60%)을 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): 9.23(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.78(d, J=8 Hz, 1H), 7.51(d, J=8 Hz, 1H), 7.35(t, J=8 Hz, 1H), 7.18(t, 1H, J=8 Hz), 2.38(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 330.06, 실측값 m/z 331.1[M+H]⁺.

[0486] 단계 3: 4-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)-N-(2-클로로페닐)-5-메틸피리미딘-2-아민.

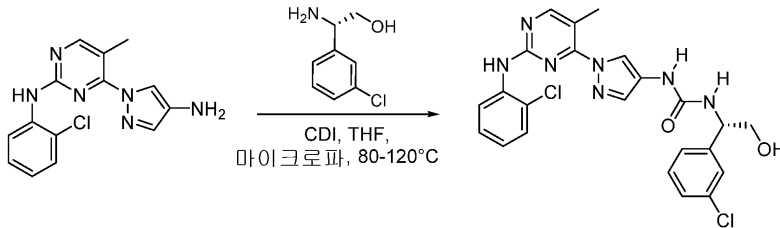


[0487]

[0488] 0°C로 냉각한 THF:메탄올(2:1)(10 mL) 중 화합물 N-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리미딘-2-아민(0.33 g, 1.0 mmol)의 용액에 아연 분말(0.39 g, 6.0 mmol) 및 암모늄 클로라이드(0.43 g, 8.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을

증발시켰다; 잔류물을 수증 현탁하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켜 4-(4-아미노-1*H*-피라졸-1-일)-*N*-(2-클로로페닐)-5-메틸피리미딘-2-아민(0.24 g, 80%)을 얻었다. 상기 산물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 이용하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.63(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.83(t, *J*=8 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.48(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.38-7.32(m, 1H), 7.13-7.11(m, 1H), 4.39(s, 2H), 2.40(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 300.09, 실측값 *m/z* 301.1[M+H]⁺.

[0489] 단계 4: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(2-클로로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)우레아.

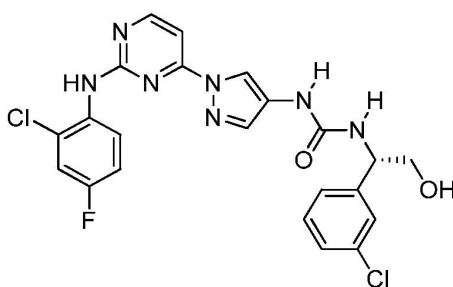


[0490]

[0491] 4-(4-아미노-1*H*-피라졸-1-일)-*N*-(2-클로로페닐)-5-메틸-피리미딘-2-아민(0.15 g, 0.5 mmol), 1,1'-카보닐디이피다졸(0.32 g, 2.0 mmol), 및 THF(5 mL)의 반응 혼합물을 CEM 마이크로파 바이알에서 CEM 마이크로파로 20 min 동안 85°C에서 교반하였다. (S)-2-아미노-2-(3-클로로페닐)에탄올(0.25 g, 1.5 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 CEM 마이크로파로 20 min 동안 120°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켰다; 잔류물을 수증 현탁하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 DCM 중 메탄올을 이용하여 분취용 박층 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(2-클로로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)우레아(0.02 g, 8%)를 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.79(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.47(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.26(m, 4H), 7.13(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.79(d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.99 - 4.91(m, 1H), 4.74 - 4.72(m, 1H), 3.65 - 3.55(m, 2H), 2.41(s, 3H). LC-MS *m/z* 정확한 질량 계산값 497.11, 실측값 *m/z* 498.3[M+H]⁺; HPLC 순도 99.17%.

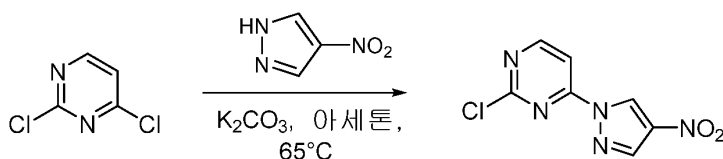
[0492] 반응식 2에 대한 대표예:

[0493] 실시예 2: (S)-*N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-4-(5-메톡시-1*H*-인다졸-3-일)-1*H*-피롤-2-카복사마이드 (화합물 #20)



[0494]

[0495] 단계 1: 2-클로로-4-(4-니트로-1*H*-피라졸-1-일)피리미딘.

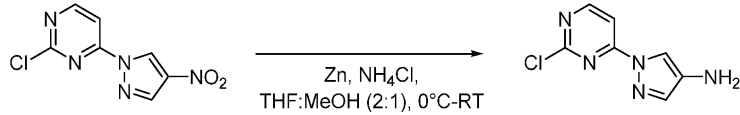


[0496]

[0497] 4-니트로-1*H*-피라졸(4.0 g, 35.3 mmol), 2,4-디클로로피리미딘(5.23 g, 35.3 mmol), 칼륨 카보네이트(14.6 g, 106 mmol) 및 아세톤(200 mL)의 반응 혼합물을 4 h 동안 65°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시켰다; 잔류물을 수증 현탁하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시키고,

잔류물을 용출액으로 hexan 중 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리미딘(1.7 g, 21%)을 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): 9.30(s, 1H), 8.78(d, *J* = 5.6 Hz, 1H) 8.32(s, 1H), 7.74(d, *J* = 5.2 Hz, 1H).

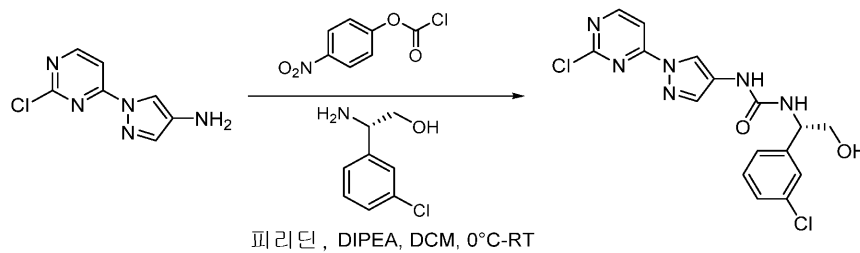
[0498] 단계 2: 1-(2-클로로피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민.



[0499]

[0500] 0°C로 냉각한 THF:메탄올(2:1)(20 mL) 중 2-클로로-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리미딘(0.4 g, 1.77 mmol)의 용액에 아연 분말(0.7 g, 10.6 mmol) 및 암모늄 클로라이드(0.75 g, 14.16 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30 min 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 증발시켰다; 잔류물을 수증 현탁하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켜 1-(2-클로로피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민(0.33 g, 97%)을 얻었다. 상기 산물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 이용하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.60(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.71(d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 5.21(br s, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 195.03, 실측값 *m/z* 196.1[M+H]⁺.

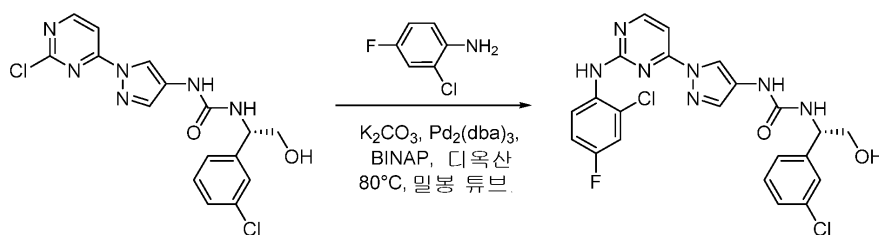
[0501] 단계 3: (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-클로로피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아.



[0502]

[0503] DCM(6 mL) 중 1-(2-클로로피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민(0.1 g, 0.51 mmol), 피리딘(0.041 mL, 0.51 mmol)의 혼합물을 0°C로 냉각한 후 4-니트로페닐 카보노클로리데이트(0.102 g, 0.51 mmol)를 첨가하고 혼합물을 1.5 시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, DIPEA(0.28 mL, 1.53 mmol) 및 (S)-2-아미노-2-(3-클로로페닐)에탄올(0.088 g, 0.51 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 hexan 중 60% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-클로로피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아(0.045 g, 23%)를 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.74(s, 1H), 8.68(d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.80(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.36-7.32(m, 2H), 7.28(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.96(d, *J*=8 Hz, 1H), 5.00-4.98(m, 1H), 4.76-4.72(m, 1H), 3.65-3.58(m, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 392.06, 실측값 *m/z* 393.1[M+H]⁺.

[0504] 단계 4: (S)-1-(1-(2-(2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)우레아.

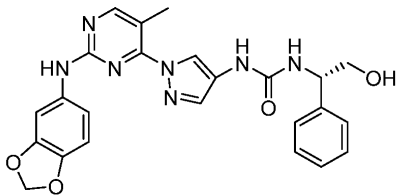


[0505]

[0506] (S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-클로로피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아(0.02 g,

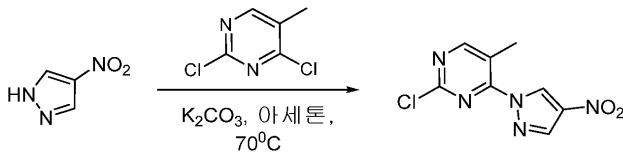
0.05 mmol), 2-클로로-4-플루오로아닐린(0.009 g, 0.6 mmol), 칼륨 카보네이트(0.01 g, 0.075 mmol), 및 디옥산(2 mL)의 혼합물을 유리 튜브에서 20 min 동안 질소 기체로 퍼징하였다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.002 g, 0.0025 mmol) 및 BINAP(0.003 g, 0.005 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 다시 15 min 동안 질소 기체로 퍼징하였다. 튜브를 밀봉하고 4시간 동안 90°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 증발시켰다; 잔류물을 수증 현탁하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 나트륨 실페이트 상에서 건조하고, 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 hexan 중 60% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-1-(1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)우레아(0.003 g, 12%)를 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃, 몇 방울의 MeOD 추가 함유): 8.50(s, 1H), 8.33(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.25(m, 1H), 7.51(s, 1H), 7.28 - 7.19(m, 1H), 7.23 - 7.12(m, 3H), 7.12 - 7.10(m, 1H) 7.04 - 6.99(m, 1H), 6.23(d, *J* = 6.8 Hz, 1H) 4.87 - 4.84(m, 1H), 3.81 - 3.77(m, 1H), 3.64 - 3.61(m, 1H). LC-MS 정확한 질량 계산값 501.09, 실측값 *m/z* 502.3[M+H]⁺. HPLC 순도 98.17%.

[0507] 실시예 3: (S)-1-(1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(2-하이드록시-1-페닐에틸)우레아(화합물 #55)



[0508]

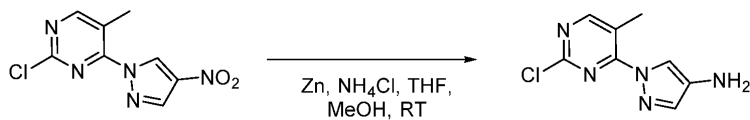
[0509] 단계 1: 2-클로로-5-메틸-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리미딘



[0510]

[0511] 아세톤(100 mL) 중 4-니트로-1H-피라졸(4.0 g, 35.36 mmol)의 교반 용액에 칼륨 카보네이트(14.66 g, 106.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 15 min 동안 교반한 후 2,4-디클로로-5-메틸-피리미딘(5.76 g, 35.36 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 70°C에서 8 h 동안 교반하였다. 반응을 물(100 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출한 후 염수(30 mL)로 세척하였다. 조합한 유기층을 나트륨 실페이트 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 n-hexan 중 8% 에틸 아세테이트로 용출하며 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-5-메틸-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리미딘을 무색 고체(4.2 g, 50% 수율)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz CDCl₃): δ 9.31(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.31(s, 1H), 2.68(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 239.02, 실측값 *m/z* 240.2[M+H]⁺.

[0512] 단계 2: 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민

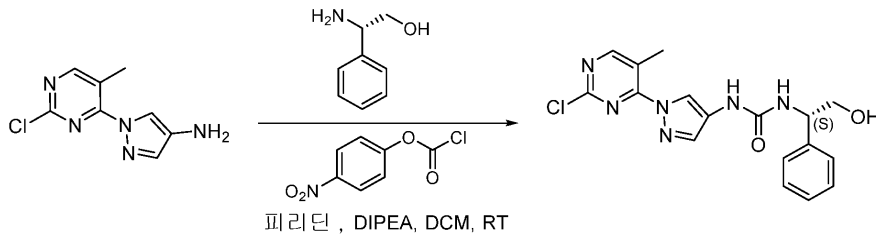


[0513]

[0514] THF:메탄올(50:25 mL) 중 2-클로로-5-메틸-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피리미딘(4.2 g, 17.2 mmol)의 교반 용액에 암모늄 클로라이드(6.85 g, 172.0 mmol) 및 아연(5.28 g, 87.4 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 30 min 동안 RT에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 메탄올(50 mL)을 이용하여 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 증발시켰다. 이어서 물(100 mL)과 조합하고, 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)에 이어, 염수(50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 나트륨 실페이트 상에서 건조하고 감압 하에 농축하여 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민을 회백색 고체(3.0 g, 82% 수율)로 얻었다. ¹HNMR(400 MHz CDCl₃): δ 8.36(s, 1H),

8.11(s, 1H), 7.49(d, *J*=8 Hz, 1H), 3.19(s, 2H), 2.62(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 209.04, 실측값 *m/z* 210.2[M+H]⁺.

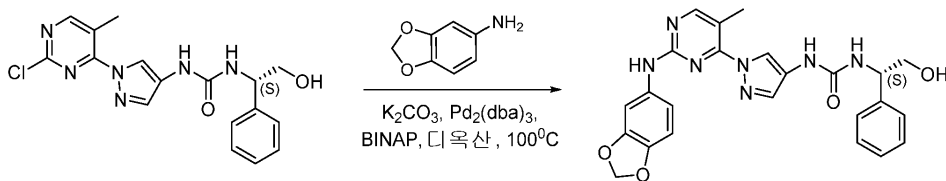
[0515] 단계 3: (S)-1-(1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)-3-(2-하이드록시-1-페닐에틸)우레아



[0516]

[0517] DCM(15 mL) 중 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-아민(0.2 g, 0.95 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 4-니트로페닐 카보노클로리데이트(0.23 g, 0.11 mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 RT에서 2 h 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 DIPEA(0.5 mL, 2.86 mmol), DCM(3 mL) 중 (S)-2-아미노-2-페닐에탄올(0.13 g, 0.95 mmol) 및 피리딘(0.08 mL, 0.95 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(25 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하고, 에테르로 세척한 후 고진공 하에 건조하여 (S)-1-(1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)-3-(2-하이드록시-1-페닐-에틸)우레아를 회백색 고체(0.1 g, 28%)로 얻었다. ¹HNMR(400 MHz DMSO-d₆): δ 8.68(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.3(d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.24 - 7.19(m, 1H), 6.83(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.93(t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.75 - 4.71(m, 1H), 3.65 - 3.55(m, 2H), 2.48(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 372.11, 실측값 *m/z* 373.1[M+H]⁺.

[0518] 단계 4: (S)-1-(1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)-3-(2-하이드록시-1-페닐에틸)우레아

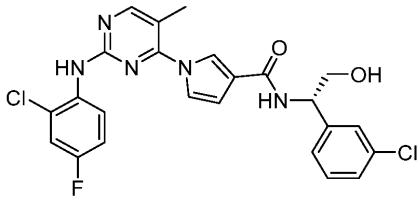


[0519]

[0520] 디옥산(5 mL) 중 (S)-1-(1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)-3-(2-하이드록시-1-페닐에틸)우레아(0.1 g, 0.26 mmol)의 교반 용액에 칼륨 카보네이트(0.055 g, 0.40 mmol), 벤조[d][1,3]디옥솔-5-아민(0.044 g, 0.32 mmol), 및 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸(0.016 g, 0.026 mmol)을 첨가하였다. 이어서 혼합물을 20 min 동안 아르곤으로 탈기한 후, 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0)(0.012 g, 0.013 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 100°C에서 4 h 동안 밀봉 유리 튜브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트층을 통해 여과하고, 여액을 물(15 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 DCM 중 3.5% 메탄올로 용출하며 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-1-(1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)-3-(2-하이드록시-1-페닐에틸)우레아를 회백색 고체(4 mg, 4%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.44(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.34(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.37(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.29(m, 4H), 7.23 - 7.19(m, 1H) 7.12 - 7.09(m, 1H), 6.9(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.8(d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.97(s, 2H), 4.95(s, 1H), 4.74 - 4.69(m, 1H), 3.63 - 3.55(m, 2H), 2.45(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 473.18, 실측값 *m/z* 474.5[M+H]⁺; HPLC 순도 98.33%, 키랄 HPLC 순도 99.01%, mp 208.3°C.

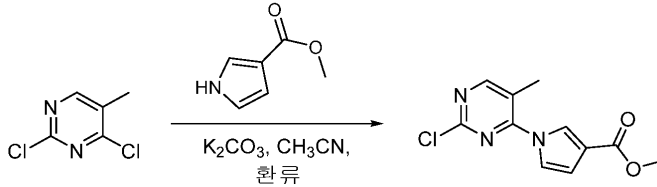
[0521] 일반 반응식 3에 대한 대표예:

[0522] 실시예 4: (S)-1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-*N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1*H*-피롤-3-카복사마이드(화합물 #29)



[0523]

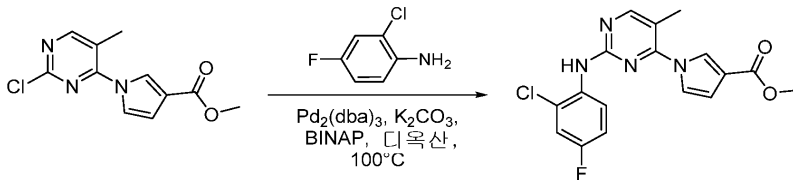
[0524] 단계 1: 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복실레이트



[0525]

[0526] 아세트니트릴(100 mL) 중 메틸 1H-피롤-3-카복실레이트(3.0 g, 24 mmol)의 용액에 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘(5.9 g, 36 mmol) 및 칼륨 카보네이트(6.6 g, 48 mmol)를 첨가하였다. 반응을 12 h 동안 환류하며 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(500 mL)로 희석한 후 물 및 염수로 세척하였다. 에틸 아세테이트층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복실레이트를 희백색 고체(3.2 g, 53%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.51(s, 1H), 8.0(s, 1H), 7.41(d, J = 2.4 Hz, 1H,), 6.79(t, J = 1.2 Hz, 1H,), 3.85(s, 3H), 2.51(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 251.05, 실측값 m/z 252.2[M+H]⁺.

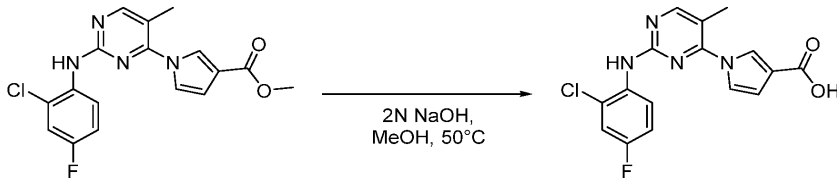
[0527] 단계 2: 메틸 1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복실레이트



[0528]

[0529] 디옥산(10 mL) 중 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복실레이트(0.3 g, 0.1195 mmol)의 용액에 2-클로로-4-플루오로아닐린(0.17 g, 0.1195 mmol) 및 칼륨 카보네이트(0.24 g, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 생성 반응 혼합물을 15 min 동안 질소 기체로 퍼징한 후, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(0.074 g, 0.119 mmol) 및 팔라듐(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.054 g, 0.059 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12 h 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고 셀라이트 층을 통해 여과하였다. 층을 에틸 아세테이트(2 × 50 mL)로 세척하였다. 여액을 냉수 및 이어서 염수로 여러 번 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복실레이트를 희백색 고체(0.25 g, 58%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.40 - 8.36(m, 2H), 7.95(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.40 - 7.34(m, 1H), 7.19 - 7.16(m, 1H), 7.07 - 6.99(m, 1H), 6.77 - 6.76(m, 1H), 3.86(s, 3H), 2.40(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 360.08, 실측값 m/z 361.3[M+H]⁺.

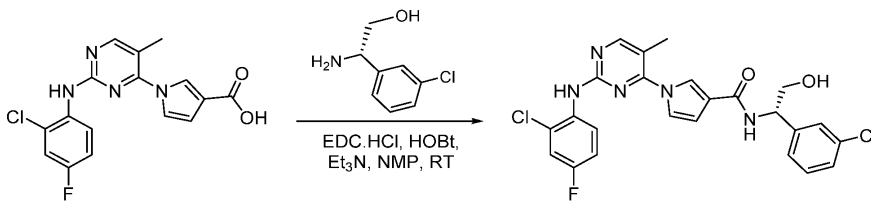
[0530] 단계 3: 1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실산



[0531]

[0532] 메탄올(20.0 mL) 중 메틸 1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실레이트(0.25 g, 0.833 mmol)의 용액에 2N-나트륨 하이드록사이드 용액(10 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 h 동안 50°C에서 교반하였다. 메탄올을 감압 하에 제거하고 pH를 묽은 염화수소산의 첨가에 의해 pH 6.5~7로 조정하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하고 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실산을 회백색 고체(0.17 g, 71%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.14(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.67-7.64(m, 1H), 7.50- 7.48(m, 1H), 7.36(t, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.24-7.19(m, 1H), 6.57(t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.27(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 346.06, 실측값 *m/z* 347.3[M+H]⁺.

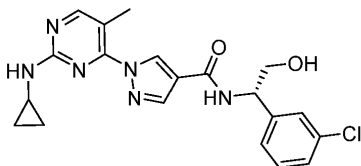
[0533] 단계 4: (S)-1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-*N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1*H*-피롤-3-카복사마이드



[0534]

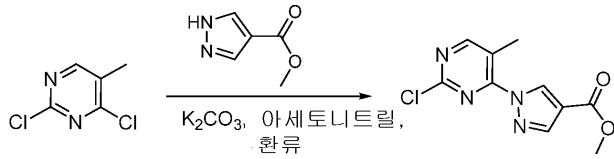
[0535] NMP(2.0 mL) 중 1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실산(0.05 g, 0.144 mmol)의 용액에 (S)-2-아미노-2-(3-클로로페닐)에탄올(0.029 g, 0.173 mmol), EDC(0.055 g, 0.288 mmol) 및 HOBT(0.005 g, 0.043 mmol)를 첨가하였다. 생성 반응 혼합물에 RT에서 트리에틸아민(0.04 g, 0.432 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 15 h 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수(10 mL) 내로 부은 뒤 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 적은 부피의 DCM 중에 용해시킨 후 에테르로 희석하였다. 용매를 경사분리하였다. 형성된 고체를 에테르 및 *n*-헵탄으로 세척하여 (S)-1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-*N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1*H*-피롤-3-카복사마이드를 회백색 고체(0.022 g, 31%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.25(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.69 - 7.65(m, 1H), 7.49 - 7.41(m, 1H), 7.37 - 7.18(m, 6H), 6.75(s, 1H), 5.04 - 4.99(m, 1H), 4.92(br s, 1H), 3.65 - 3.64(m, 2H), 2.28(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 499.10, 실측값 *m/z* 500.3[M+H]⁺; HPLC 순도: 99.03%, 키랄 HPLC: 99.66%.

[0536] 실시예 5: (S)-*N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(사이클로프로필아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카복사마이드(화합물 #39)



[0537]

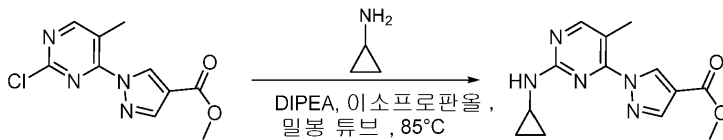
[0538] 단계 1: 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복실레이트



[0539]

[0540] 아세토니트릴(20 mL) 중 메틸-1H-피라졸-4-카복실레이트(1.00 g, 6.134 mmol)의 교반 용액에 칼륨 카보네이트(2.543 g, 18.40 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 RT에서 5 min 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘(0.773 g, 6.134 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 동안 80°C에서 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 물(15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조한 후 감압 하에 증발시키고 잔류물을 용출액으로 n-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복실레이트를 무색 고체(0.65 g, 42%)로 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 9.08(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.15(s, 1H), 3.89(s, 3H), 2.67(s, 3H).

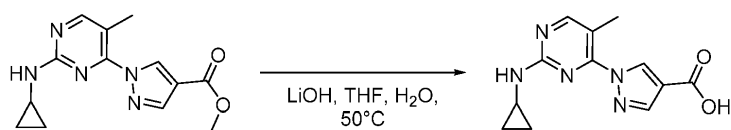
[0541] 단계 2: 메틸 1-(2-(사이클로프로필아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복실레이트



[0542]

[0543] 이소프로판올(7 mL) 중 메틸-1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복실레이트(0.3 g, 1.18 mmol)의 용액에 DIPEA(0.43 mL, 2.47 mmol) 및 사이클로프로필아민(0.09 mL, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 85°C에서 밀봉 유리 튜브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 물(10 mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 n-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(2-(사이클로프로필아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복실레이트를 무색 고체(0.17 g, 52%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.97(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.09(s, 1H), 5.26(s, 1H), 3.87(s, 3H), 2.80-2.76(m, 1H), 2.47(s, 3H), 0.87-0.83(m, 2H), 0.56(t, J=7.2Hz, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 273.12, 실측값 m/z 274.6[M+H]⁺.

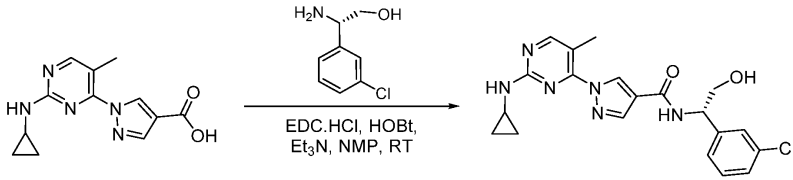
[0544] 단계 3: 1-(2-(사이클로프로필아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복실산



[0545]

[0546] THF(7 mL) 및 물(1 mL) 중 메틸 1-(2-(사이클로프로필아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복실레이트(0.2 g, 0.72 mmol)의 교반 용액에 리튬 하이드록사이드 1수화물(0.306 g, 7.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4 h 동안 50°C에서 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 감압 하에 농축하고, 1 N HCl의 첨가에 의해 중화했다(pH 약 7). 형성된 고체를 여과하여 1-(2-(사이클로프로필아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복실산을 무색 고체(0.122 g, 65%)로 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.0(br s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.48(s, 1H), 2.74-2.71(m, 1H), 2.30(s, 3H), 0.69-0.65(m, 2H), 0.48-0.44(m, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 259.11, 실측값 m/z 260.2[M+H]⁺.

[0547] 단계 4: (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(사이클로프로필아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복사마이드



[0548]

[0549]

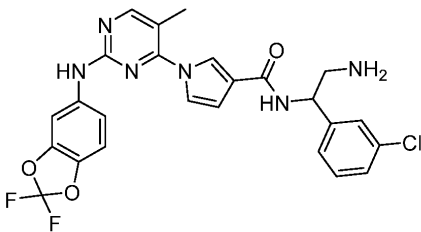
NMP(0.8 mL) 중 1-(2-(사이클로프로필아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카복실산(0.035 g, 0.134 mmol)의 교반 용액에 EDC(0.051 g, 0.26 mmol), HOBT(0.005 g, 0.04 mmol), 및 트리에틸아민(0.05 mL, 0.4 mmol)을 첨가한 후 혼합물을 10 min 동안 RT에서 교반하였다. 상기 혼합물에 (S)-2-아미노-2-(3-클로로페닐)에탄올(0.027 g, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 × 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 DCM 중 메탄올을 이용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-*N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(사이클로프로필아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-카복사마이드를 무색 고체(0.011 g, 20%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.00(s, 1H), 8.61(d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.44(d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.27(m, 3H), 5.07 - 5.01(m, 1H), 4.98 - 4.95(m, 1H), 3.66 - 3.65(m, 2H), 2.76 - 2.73(m, 1H), 2.34(s, 3H), 0.68(d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 0.48(d, *J* = 2.4 Hz, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 412.14, 실측값 *m/z* 413.2[M+]⁺; HPLC 순도 99.32%, 키랄 HPLC 순도 99.76%.

[0550]

일반 반응식 4에 대한 대표예:

[0551]

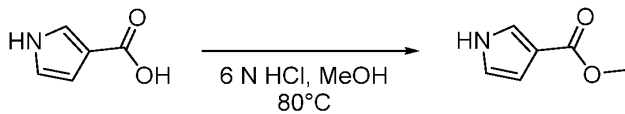
실시예 6: *N*-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복사마이드(화합물 #136)



[0552]

[0553]

단계 1: 메틸 1*H*-피롤-3-카복실레이트

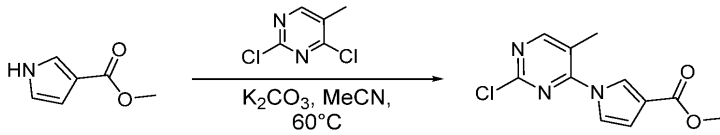


[0554]

[0555]

0~5°C로 냉각한 메탄올(40 mL) 중 1*H*-피롤-3-카복실산(4.3 g, 38.7 mmol)의 용액에 6 N HCl(9 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 5 min 동안 RT에서 교반한 후, 하룻밤 동안 환류하며 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 감압 하에 농축한 후 0°C로 냉각하고 포화 나트륨 바이카보네이트의 첨가에 의해 pH 약 7로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 메틸 1*H*-피롤-3-카복실레이트를 갈색 고체(4 g, 83%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.56(br s, 1H), 7.43(s, 1H), 6.75(s, 1H), 6.65(s, 1H), 3.92(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 125.05, 실측값 *m/z* 126.2[M+]⁺.

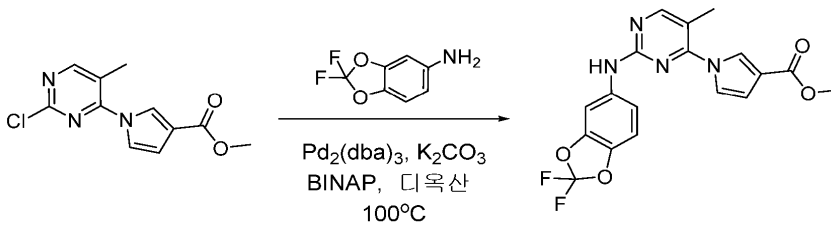
[0556] 단계 2: 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실레이트



[0557]

[0558] 아세트니트릴(50 mL) 중 메틸-1*H*-피롤-3-카복실레이트(1.4 g, 11.2 mmol)의 용액에 칼륨 카보네이트(3.09 g, 22.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 RT에서 교반한 후 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘(2.738 g, 16.8 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 환류하며 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후 감압 하에 증발시키고, 물과 조합하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 *n*-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실레이트를 흰색 고체(1.2 g, 43%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.50(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.40-7.39(m, 1H), 6.78-6.77(m, 1H), 3.85(s, 3H), 2.51(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 251.05, 실측값 *m/z* 252.3[M+H]⁺.

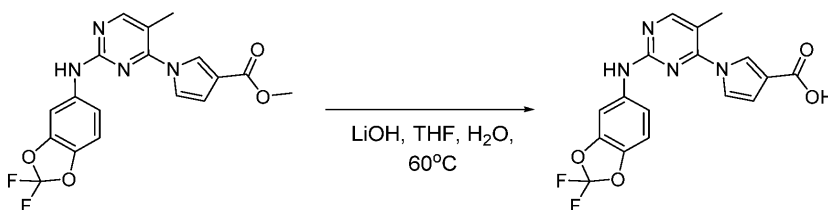
[0559] 단계 3: 메틸 1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실레이트



[0560]

[0561] 디옥산(20 mL) 중 메틸-1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실레이트(3.1 g, 12.31 mmol)의 용액에 칼륨 카보네이트(2.549 g, 18.47 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프탈렌(0.766 g, 1.231 mmol) 및 2,2-디플루오로-벤조[d][1,3]디옥솔-5-아민(2.23 g, 12.92 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 min 동안 아르곤으로 탈기한 후 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0)(0.563 g, 0.615 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 9 h 동안 100°C에서 밀봉 유리 튜브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 수중 용해하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합한 유기상을 물 및 염수로 세척하였다. 조합한 유기상을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 *n*-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실레이트를 회백색 고체(2.3 g, 48%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.34(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.69(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.34(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23(s, merged with CDCl₃ peak, 1H), 7.06 - 6.99(m, 2H), 6.78 - 6.77(m, 1H), 3.86(s, 3H), 2.40(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 388.10, 실측값 *m/z* 389.3[M+H]⁺.

[0562] 단계 4: 1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실산

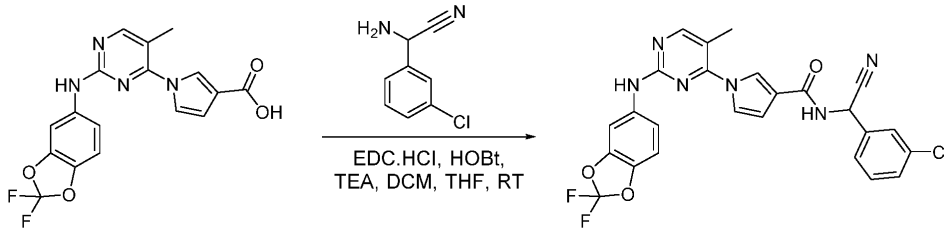


[0563]

[0564] THF(40 mL) 및 물(20 mL) 중 메틸 1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실레이트(1.0 g, 2.5 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 1수화물(0.648 g, 15.4 mmol)

을 첨가하였다. 생성 혼합물을 12 h 동안 70°C에서 환류하며 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후 감압 하에 농축하고, 1 N HCl의 첨가에 의해 pH 약 6으로 조정하였다. 고체를 여과하고 n-펜탄 및 디에틸 에테르로 세척하여 1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복실산을 흰색 고체(0.85 g, 88%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.98(br s, 1H), 9.58(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.94-7.82(m, 2H), 7.36(d, 2H J=8 Hz), 7.0(d, 1H J=8.4 Hz), 6.69(s, 1H), 2.38(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 374.08, 실측값 m/z 375.1[M+H]⁺.

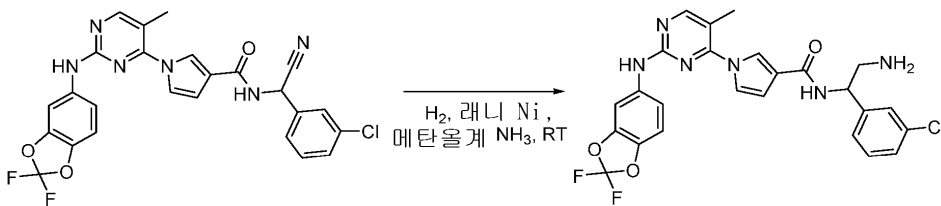
[0565] 단계 5: N-((3-클로로페닐)(시아노)메틸)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드



[0566]

[0567] DCM(15 mL) 및 THF(3 mL) 중 1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복실산(0.2 g, 0.53 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.2 mL, 1.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 5 min 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 2-아미노-2-(3-클로로페닐)아세트니트릴(0.1 g, 0.64 mmol), EDC(0.2 g, 1.06 mmol), 및 HOBt(0.021 g, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 n-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((3-클로로페닐)(시아노)메틸)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드를 흰색 고체(0.1 g, 36%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.35(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.6(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.4(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.41-7.38(m, 3H), 7.0-6.99(m, 2H), 6.6(s, 1H), 6.4(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.34(d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.4(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 522.10, 실측값 m/z 523.2[M+H]⁺, HPLC 순도 98.03%.

[0568] 단계 6: N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((2,2-디플루오로-벤조[I][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드

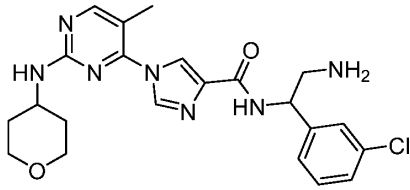


[0569]

[0570] 메탄올(10 mL) 중 N-(3-클로로페닐)(시아노)메틸)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드(0.1 g, 0.191 mmol)의 용액에 0°C에서 메탄올계 암모니아(20 mL)를 첨가한 후 래니 니켈(0.05 g)을 첨가하였다. 생성 반응 혼합물을 공기 주머니를 이용하여 수소 분위기 하에 RT에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여액을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 DCM 중 메탄올을 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드를 회백색 고체(0.03 g, 30%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.34(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.69(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34(t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.23(s, merged with CDCl₃ peak, 1H), 7.06 - 6.99(m, 2H), 6.78 - 6.77(m, 1H), 3.86(s, 3H), 2.40(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 526.13, 실측값 m/z 527.5[M+H]⁺.

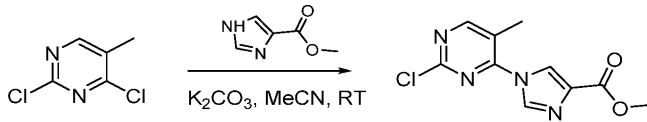
[0571] 실시예 7: N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-

일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(화합물 #225)



[0572]

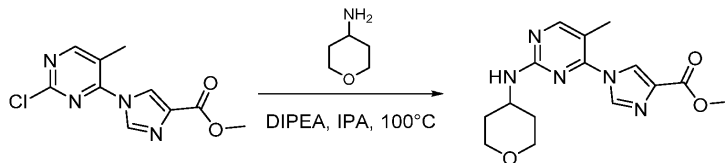
[0573] 단계 1: 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트



[0574]

[0575] 아세트니트릴(200 mL) 중 메틸-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트(10.37 g, 74.0 mmol)의 용액에 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘(10 g, 61.7 mmol) 및 칼륨 카보네이트(25.5 g, 185.2 mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 불활성 분위기 하에 16 h 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트를 흰색 고체(11 g, 75%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.88(s, 1H), 8.38(s, 2H), 3.80(s, 3H), 2.41(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 252.04, 실측값 *m/z* 253.2[M+H]⁺.

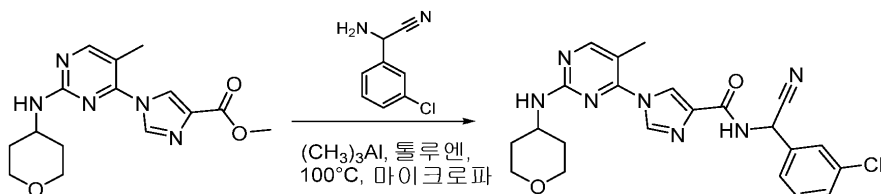
[0576] 단계 2: 메틸 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트



[0577]

[0578] 이소프로판올(30 mL) 중 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트(5 g, 19.7 mmol)의 용액에 DIPEA(7.658 g, 59.0 mmol) 및 테트라하이드로-2*H*-피란-4-아민(2.402 g, 23.0 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 17 h 동안 100°C에서 밀봉 유리 튜브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각하고, 결정을 형성하게 두었다. 결정을 여과하고, 헥산으로 세척하고, 진공 하에 건조하여 메틸 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트를 회백색 고체(5.2 g, 83%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.36(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.39(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.83(m, 3H), 3.78(s, 3H), 3.37(t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.16(s, 3H), 1.82(d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.54 - 1.45(m, 2H), LC-MS 정확한 질량 계산값 317.15, 실측값 *m/z* 318.2[M+H]⁺.

[0579] 단계 3: *N*-((3-클로로페닐)(시아노)메틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-아미노)-피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드



[0580]

[0581] 톨루엔(20 mL) 중 메틸 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트(0.500 g, 1.57 mmol)의 용액에 2-아미노-2-(3-클로로페닐)아세트니트릴(0.392 g, 2.3 mmol) 및 트리

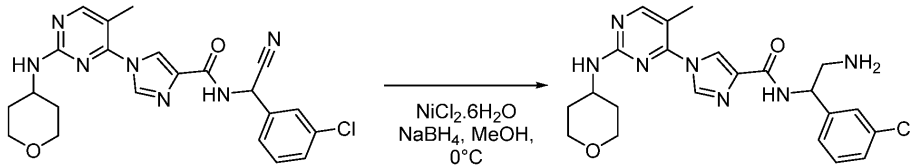
메탄올(15 mL) 중 *N*-((3-클로로페닐)(시아노)메틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(0.700 g, 1.54 mmol)의 용액에 불활성 분위기 하에 0°C에서 니켈 디클로라이드 6수화물(0.552 g, 2.3 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 교반하여 투명 용액을 수득하였다. 반응 혼합물에 나트륨 보로하이드라이드(0.175 g, 4.6 mmol)를 0°C에서 천천히 첨가한 후 혼합물을 0°C에서 10 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 디클로로메탄 중 메탄올을 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *N*-((3-클로로페닐)(시아노)메틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드를 노란색 고체(0.29 g)로 얻었다. LC-MS 정확한 질량 계산값 451.15, 실측값 m/z 452.2[M+H]⁺.

[0582]

단계

4:

N-((2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드



[0583]

[0584]

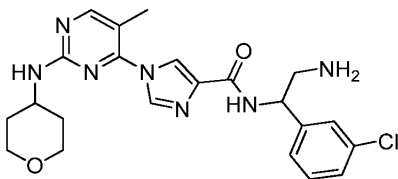
메탄올(15 mL) 중 *N*-((3-클로로페닐)(시아노)메틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(0.700 g, 1.54 mmol)의 용액에 불활성 분위기 하에 0°C에서 니켈 디클로라이드 6수화물(0.552 g, 2.3 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 교반하여 투명 용액을 수득하였다. 반응 혼합물에 나트륨 보로하이드라이드(0.175 g, 4.6 mmol)를 0°C에서 천천히 첨가한 후 혼합물을 0°C에서 10 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 디클로로메탄 중 메탄올을 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *N*-((2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(라세믹 혼합물)를 회백색 고체(0.050 g, 7%)로 산출하고, 이를 키랄 HPLC 분리에서 직접 이용하였다. 유사한 방식으로 제조한 별도 배치에 대해 수득한 데이터: ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.53(d, *J* = 8 Hz 1H), 8.32(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.32-7.27(m, 4H), 4.98-4.88(m, 1H), 3.83-3.81(m, 3H), 3.37-3.35(m, 2H), 2.95-2.88(m, 2H), 2.16(s, 3H), 1.79(d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.50 - 1.40(m, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 455.18, 실측값 m/z 456.5[M+H]⁺.

[0585]

실시예 8a: 거울상이성질체 #1, (*S*)-*N*-((2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드; 및

[0586]

실시예 8b: 거울상이성질체, (*R*)-*N*-((2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(각각 화합물 #225a 및 화합물 #225b)



[0587]

[0588]

라세믹 *N*-((2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(50 mg)를 1 mL 50:50 메탄올/DCM 중에 용해시키고, 0.01% 디에틸아민 함유 이소프로필 알코올(100%)을 이동상으로 Chiralpak® IA 컬럼[250 mm × 4.6 mm × 5 μm]; 유속 1 mL/min을 이용하여 키랄 HPLC 정제를 거쳤다. 두 거울상이성질체의 용출 분획을 별도 수집하고 이러한 분획을 별도 증발시켜 12 mg(48% 회수)의 거울상이성질체 #1(*S*), 화합물 #225a)을 첫 번째로 용출되는 거울상이성질체로, 및 10 mg(40% 회수)의 거울상이성질체 #2(*R*), 화합물 #225b)를 두 번째로 용출되는 거울상이성질체로, 각각 >98.1% ee 및 >98.7% ee로 산출하였다.

[0589]

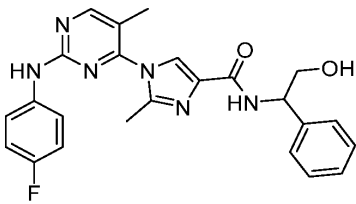
실시예 8a, 화합물 #225a(거울상이성질체 #1, (*S*)-*N*-((2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드): ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ

8.58(d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.36 - 7.28(m, 4H), 4.97(br s, 1H), 3.84 - 3.82(m, 3H), 3.38 - 3.33(m, 2H), 3.01 - 2.94(m, 2H), 2.16(s, 3H), 1.80(d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.52 - 1.44(m, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 455.18, 실측값 m/z 456.2[M+H]⁺.

[0590] 실시예 8b, 화합물 #225b(거울상이성질체 #2, (R)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드): ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58(d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.36 - 7.27(m, 4H), 5.02-4.91(m, 1H), 3.84 - 3.82(m, 3H), 3.35(m, 2H), 3.05 - 2.91(m, 2H), 2.16(s, 3H), 1.79(d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.51 - 1.4(m, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 455.18, 실측값 m/z 456.2[M+H]⁺.

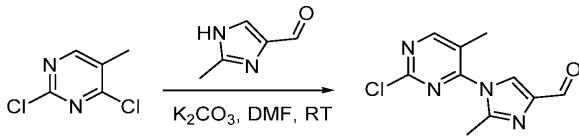
[0591] 일반 반응식 5에 대한 대표예:

[0592] 실시예 9: 1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카복사마이드(화합물 #153)



[0593]

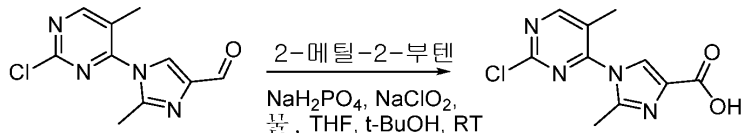
[0594] 단계 1: 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카브알데하이드



[0595]

[0596] DMF(30 mL) 중 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘(2.50 g, 15.33 mmol), 2-메틸-1H-이미다졸-4-카브알데하이드(1.85 g, 16.87 mmol), 및 칼륨 카보네이트(4.65 g, 33.74 mmol)의 혼합물을 18 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 헹산 중 80~90% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔(100~200 메쉬) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카브알데하이드(0.5 g, 15%)를 수득하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.76(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.40(s, 1H), 2.35(s, 1H), 2.22(s, 3H). LC-MS: 정확한 질량 계산값 236.05, 실측값 m/z 237.07[M+H]⁺, 순도: 99.23%.

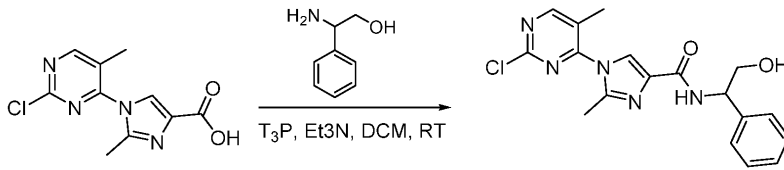
[0597] 단계 2: 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카복실산



[0598]

[0599] t-부탄올(1.5 mL) 및 THF(7 mL) 중 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카브알데하이드(0.5 g, 2.11 mmol)의 용액에 RT에서 2-메틸-2-부텐을 첨가하였다. 상기 혼합물에, 물(5 mL) 중 나트륨 클로라이드(1.87 g, 20.7 mmol) 및 나트륨 디하이드로겐포스페이트(1.5 g, 12.28 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. TLC가 완전 반응을 나타낸 후, 혼합물을 물(25 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 세척하였다. 수성층을 진공 하에 농축하고 DCM 중 10% 메탄올(3 × 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 감압 하에 농축하여 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카복실산(0.70 g)을 흰색 고체로 수득하였다. LC-MS 정확한 질량 계산값 252.04, 실측값 m/z 253.0[M+H]⁺.

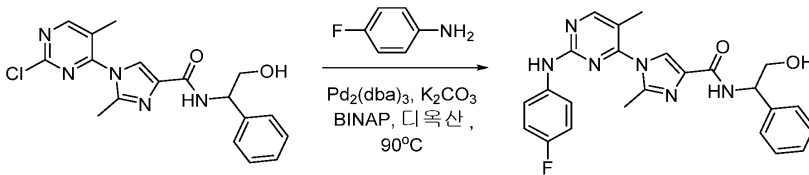
[0600] 단계 3: 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카복사마이드



[0601]

[0602] DCM 중 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카복실산(0.5 g, 1.98 mmol) 및 트리에틸아민 (0.5 mL, 3.96 mmol)의 용액에 (DL)-2-아미노-2-페닐에탄-1-올(0.288 g, 2.18 mmol)을 천천히 첨가하였다. 상기 혼합물에, T3P(2.5 mL, 3.96 mmol, 에틸 아세테이트 중 50% 용액)를 첨가하고 혼합물을 18 h 동안 RT에서 교반하였다. TLC가 반응이 완료됨을 나타낸 후, 혼합물을 물(30 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 DCM(3 × 30 mL)으로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 DCM 중 5% MeOH를 이용하여 실리카 겔(230-400메쉬) 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카복사마이드 (0.580 g, 79%)를 회백색 고체로 수득하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.95(s, 1H), 8.26(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.36-7.35(m, 2H), 7.33 - 7.34(m, 3H), 7.22 - 7.21(m, 1H), 5.02 - 4.98(m, 2H), 3.74 - 3.69(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.21(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 371.11, 실측값 m/z 372.0[M+H]⁺.

[0603] 단계 4: 1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카복사마이드

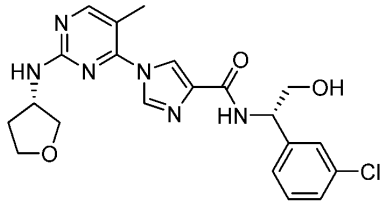


[0604]

[0605] 디옥산(20 mL) 중 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카복사마이드(0.5 g, 1.42 mmol), 4-플루오로아닐린(0.173 g, 1.56 mmol), 및 칼륨 카보네이트(0.39 g, 2.84 mmol)의 혼합물을 유리 튜브에서 10 min 동안 아르곤 기체로 퍼징하였다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.130 g, 0.142 mmol) 및 BINAP(0.0.089 g, 0.142 mmol)를 다시 10분 동안 아르곤 기체로 퍼징한 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 밀봉 유리 튜브에서 90°C에서 가열하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 헥산 중 80% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔(230-400메쉬) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카복사마이드(0.109 g, 17%)를 흰색 고체로 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.89(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.21(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.70-7.67(m, 2H), 7.37(d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.31(t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16(t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.02(d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.77-3.69(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.03(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 446.19, 실측값 m/z 447.52[M+H]⁺, 순도: 96.12%.

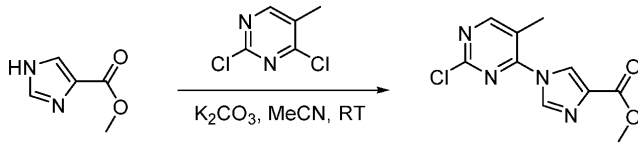
[0606] 일반 반응식 6에 대한 대표예:

[0607] 실시예 10: N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-(((S)-테트라하이드로-푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 (화합물 #192)



[0608]

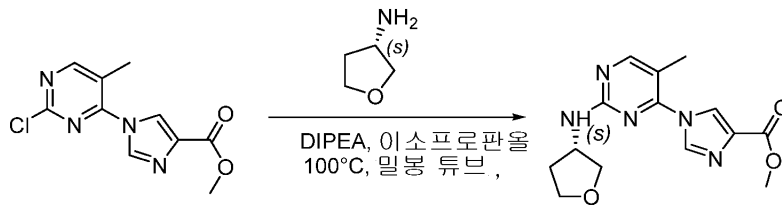
[0609] 단계 1: 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트



[0610]

[0611] 아세트ونی트릴(50 mL) 중 메틸-1H-이미다졸-4-카복실레이트(7 g, 42.9 mmol)의 교반 용액에 칼륨 카보네이트(11.87 g, 85.88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 교반한 후 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘(5.41 g, 42.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)과 조합하고 에틸 아세테이트(3 × 150 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 n-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트를 흰색 고체(4.5 g, 41%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.88(s, 1H), 8.38(s, 1H), 3.8(s, 3H), 2.41(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 252.04, 실측값 m/z 253.2[M+H]⁺.

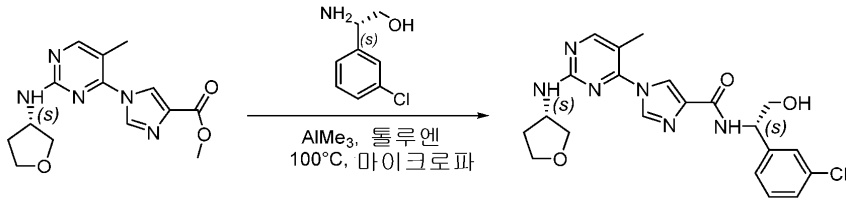
[0612] 단계 2: (S)-메틸 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트



[0613]

[0614] 이소프로판올(30 mL) 중 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(0.6 g, 2.37 mmol)의 용액에 (S)-테트라하이드로푸란-3-아민(0.310 g, 3.56 mmol) 및 DIPEA(1.53 g, 11.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 36 h 동안 밀봉 유리 튜브에서 교반하였다. 혼합물을 냉각한 후 감압 하에 농축하고, 물(50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-메틸 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트를 흰색 고체(0.45 g, 63% 수율)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.28(s, 1H), 8.16(d, J=2.4 Hz, 2H), 5.47(s, 1H), 4.56(s, 1H), 4.0-3.88(m, 5H), 3.87-3.85(m, 1H), 3.75-3.71(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.36-2.33(m, 1H), 1.92-1.85(m, 2H), LC-MS 정확한 질량 계산값 303.13, 실측값 m/z 304.4[M+H]⁺.

[0615] 단계 3: N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드



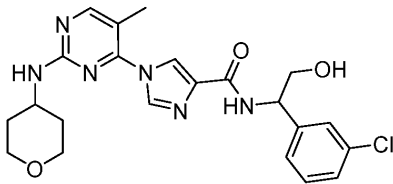
[0616]

[0617]

톨루엔(25 mL) 중 (S)-메틸-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로피란-3-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트(0.45 g, 1.48 mmol)의 교반 용액에 (S)-2-아미노-2-(3-클로로페닐)에탄올(0.509 g, 2.96 mmol) 및 트리메틸알루미늄(톨루엔 중 2M 용액; 2.2 mL, 4.45 mmol)을 CEM 마이크로파 바이알에 0°C에서 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 반응 혼합물을 CEM 마이크로파로 2 h 동안 100°C에서 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트(3 × 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 DCM 중 메탄올을 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *N*-(S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-(S)-테트라하이드로피란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드를 흰색 고체(0.23 g, 35%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.38(t, *J* = 8.4 Hz, 2H) 8.29(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.60(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.31(d, *J* = 15.6 Hz, 3H), 5.02(d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.34(s, 1H), 3.87 - 3.78(m, 2H), 3.72 - 3.67(m, 3H), 3.55 - 3.28(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.19 - 2.08(m, 1H), 1.89 - 1.85(m, 1H). LC-MS 정확한 질량 계산값 442.15, 실측값 *m/z* 443.5[M+H]⁺. HPLC 순도 99.2%, 키랄 HPLC 순도 99.7%; mp 117°C.

[0618]

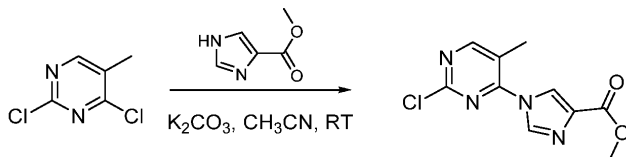
실시예 11: *N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(화합물 #201)



[0619]

[0620]

단계 1: 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트

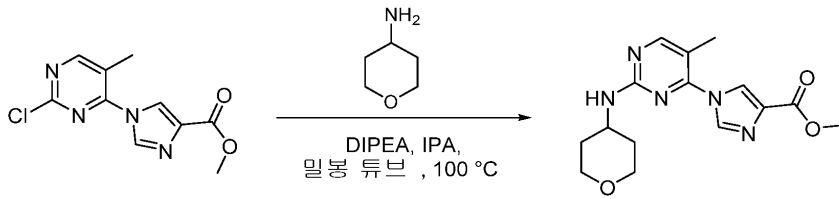


[0621]

[0622]

아세트니트릴(75 mL) 중 메틸 1*H*-이미다졸-4-카복실레이트(2.32 g, 18.4 mmol)의 교반 용액에 칼륨 카보네이트(5.08 g, 36.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 min 동안 RT에서 교반한 후, 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘(2 g, 18.4 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트(3 × 150 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 *n*-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트를 회백색 고체(53.7%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.63(s, 1H), 8.25(d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 2.52(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 252.04, 실측값 *m/z* 253.1[M+H]⁺.

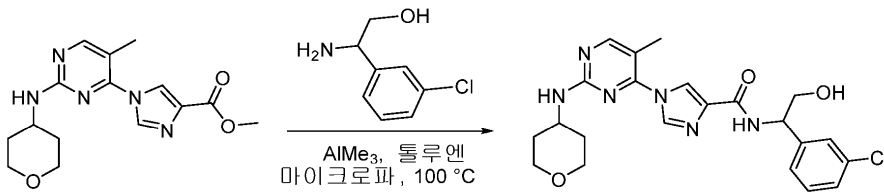
[0623] 단계 2: 메틸 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트



[0624]

[0625] 이소프로판올(5 mL) 중 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(0.27 g, 1.07 mmol)의 용액에 DIPEA(0.58 mL, 3.21 mmol) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-아민(0.16 mL, 1.60 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 20 h 동안 100°C에서 밀봉 유리 튜브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 DCM 중 메탄올을 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트를 희백색 고체(0.25 g, 76%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.35(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.38(d, J=7.6 Hz, 1H), 3.85-3.82(m, 3H), 3.77(s, 3H), 3.37(t, J=10 Hz, 2H), 2.15(s, 3H), 1.80(d, J=10.4 Hz, 2H), 1.50-1.46(m, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 317.15, 실측값 m/z 318.4[M+H]⁺.

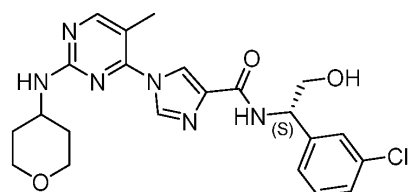
[0626] 단계 3: N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드



[0627]

[0628] 톨루엔(10 mL) 중 메틸-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(0.1 g, 0.315 mmol)의 용액에 2-아미노-2-(3-클로로페닐)에탄올(0.10 g, 0.63 mmol) 및 트리메틸알루미늄(톨루엔 중 2 M 용액; 0.78 mL, 1.57 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 1.5 h 동안 100°C에서 CEM 마이크로파로 교반하였다. 혼합물을 냉각한 후 물(10 mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 유기층을 물(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 DCM 중 메탄올을 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드를 희백색 고체(0.12 g, 86%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.41(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.38(d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.27(m, 3H), 5.05 - 4.98(m, 2H), 3.85 - 3.77(m, 3H), 3.71(t, J = 4 Hz, 2H), 3.38(t, J = 8 Hz, 2H), 2.16(s, 3H), 1.80(d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.44(m, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 456.17, 실측값 m/z 457.5[M+H]⁺; HPLC 순도 99.53%.

[0629] 실시예 12: (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드(화합물 #211)

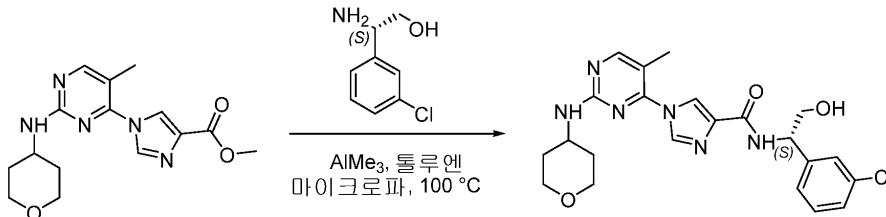


[0630]

[0631] 단계 1 및 단계 2: 수행한 절차는 실시예 11에 기재된 것과 유사하였다.

[0632] 단계 3: (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미

딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드



[0633]

[0634]

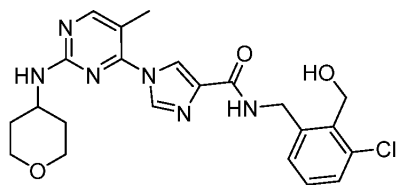
톨루엔(2 mL) 중 메틸 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(0.07 g, 0.22 mmol)의 용액에 (S)-2-아미노-2-(3-클로로페닐)에탄올(0.075 g, 0.44 mmol) 및 트리메틸알루미늄(톨루엔 중 2 M 용액; 0.22 mL, 0.44 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 1.5 h 동안 100°C에서 CEM 마이크로파로 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 물(10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 유기층을 물(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설레이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 DCM 중 메탄올을 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한 후 단리된 산물을 n-헥산으로 세척하여 (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드를 희백색 고체(0.060 g, 60%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.39(d, J = 8 Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.37 - 7.32(m, 3H), 7.29(br s, 1H), 5.02(d, J = 8 Hz, 2H), 3.85 - 3.82(m, 3H), 3.72(t, J = 8 Hz, 2H), 3.39 - 3.26(m, 2H), 2.17(s, 3H), 1.81(d, J = 8 Hz, 2H), 1.48(d, J = 8 Hz, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 456.17, 실측값 m/z 457.2[M+H]⁺; HPLC 순도 99.81%, 키랄 HPLC 순도 99.92%; mp 145°C.

[0635]

반응식 4 및 3에서 이용된 방법의 조합에 대한 대표예:

[0636]

실시예 13: N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드(화합물 #93)



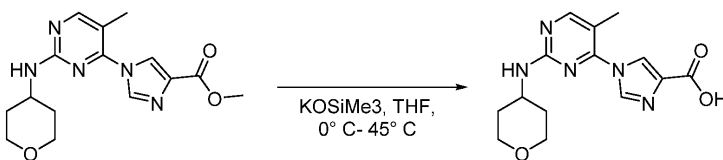
[0637]

[0638]

단계 1 및 단계 2: 수행한 절차는 실시예 11에 기재된 것과 유사하였다.

[0639]

단계 3: 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실산



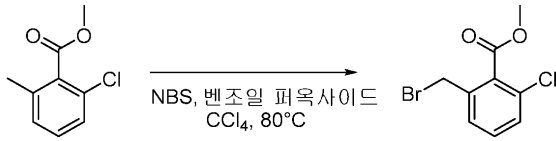
[0640]

[0641]

테트라하이드로푸란(30 mL) 중 메틸 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(1.5 g, 4.731 mmol)의 교반 용액에 칼륨 트리메틸실라놀레이트(1.82 g, 14.18 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5 h 동안 45°C에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물(25 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 세척하였다. 수성층을 4 N HCl 용액의 첨가에 의해 pH 약 5-6으로 조정하였다. 이어서 수성층을 에틸 아세테이트(3 × 60 mL)로 추출하고, 조합한 유기층을 감압 하에 농축하여 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실산을 희백색 고체(1.2 g, 84%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.47(br s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.23(br s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.36(d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.88(br s, 1H), 3.83(d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.36(t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.15(s, 3H), 1.80(d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.42(m, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 303.13, 실측값 m/z

304.4[M+H]⁺.

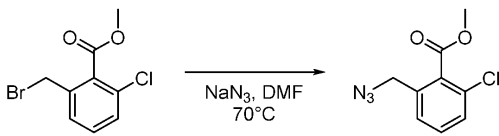
[0642] 단계 4: 메틸 2-(브로모메틸)-6-클로로벤조에이트



[0643]

[0644] 사염화탄소(50 mL) 중 메틸 2-클로로-6-메틸벤조에이트(1 g, 5.4 mmol)의 용액에 *N*-브로모숙신이미드(1 g, 5.9 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(0.131 g, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 80°C에서 10 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 증발시켜 메틸 2-(브로모메틸)-6-클로로벤조에이트(1.2 g)를 산출하였다. LC-MS 정확한 질량 계산값 261.94, 실측값 *m/z* 263.0[M+H]⁺.

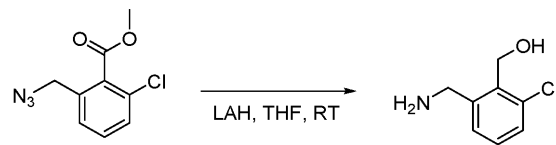
[0645] 단계 5: 메틸 2-(아지도메틸)-6-클로로벤조에이트



[0646]

[0647] DMF(10 mL) 중 메틸 2-(브로모메틸)-6-클로로벤조에이트(1 g, 3.8 mmol)의 용액에 나트륨 아자이드(0.494 g, 7.6 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성 혼합물을 70°C에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 메틸 2-(아지도메틸)-6-클로로벤조에이트(1.2 g)를 산출하였다. LC-MS 정확한 질량 계산값 225.03, 실측값 *m/z* 198.1[M+H-N₂]⁺.

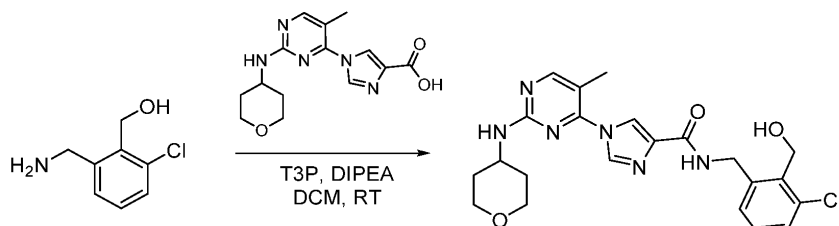
[0648] 단계 6: (2-(아미노메틸)-6-클로로페닐)메탄올



[0649]

[0650] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 메틸 2-(아지도메틸)-6-클로로벤조에이트(0.5 g, 2.2 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.337 g, 8.8 mmol)를 0°C에서 천천히 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 (2-(아미노메틸)-6-클로로페닐)메탄올(0.4 g)을 산출하였다. LC-MS 정확한 질량 계산값 171.05, 실측값 *m/z* 172.1[M+H]⁺.

[0651] 단계 7: *N*-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*이미다졸-4-카복사마이드



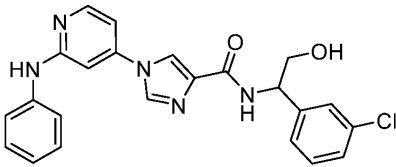
[0652]

[0653] DCM(10 mL) 중 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*이미다졸-4-카복실산(0.1 g, 0.3 mmol)의 용액에 (2-(아미노메틸)-6-클로로페닐)메탄올(0.84 g, 0.4 mmol) 및 DIPEA(0.17 mL, 0.9

mmol)에 이어 T3P(0.24 mL, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 6 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수(50 mL)로 희석하고, DCM(2 × 100 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 DCM 중 메탄올을 이용하여 Biotage Isolera에 의해 정제하여 *N*-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드를 희백색 고체(0.43 g, 29%)로 산출하였다. HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.62(t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.36 - 7.23(m, 4H), 5.24(t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.76(d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.61(d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.9(br s, 1H), 3.83(d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.36(t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.17(s, 3H), 1.80(d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.43(m, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 456.17, 실측값 *m/z* 457.0[M+H]⁺; HPLC 순도 99.05%.

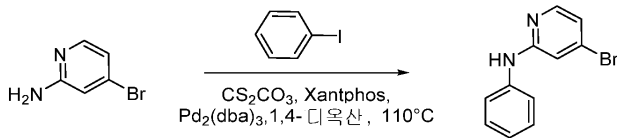
[0654] **일반 반응식 7에 대한 대표예:**

[0655] **실시예 14: *N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(화합물 #77)**



[0656]

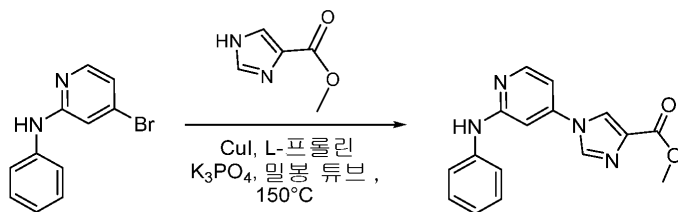
[0657] **단계 1: 4-브로모-*N*-페닐피리딘-2-아민**



[0658]

[0659] 1,4-디옥산 중 4-브로모피리딘-2-아민(1.0 g, 5.7 mmol), 요오도벤젠(2.35 g, 11.56 mmol) 및 세슘 카보네이트(8.82 g, 24.855 mmol)의 용액을 30 min 동안 아르곤으로 탈기한 후 Xantphos(0.66 g, 1.156 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)-클로로포름 부가물(0.528 g, 0.578 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 12 h 동안 150°C에서 밀봉 유리 튜브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물(50 mL)과 조합하고, 에틸 아세테이트(3 × 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 물(100 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 *n*-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-브로모-*N*-페닐피리딘-2-아민을 노란색 고체(0.81 g, 56%)로 산출하였다. LC-MS 정확한 질량 계산값 247.99 및 249.99, 실측값 *m/z* 251.1[M+H]⁺.

[0660] **단계 2: 메틸 1-(2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트**

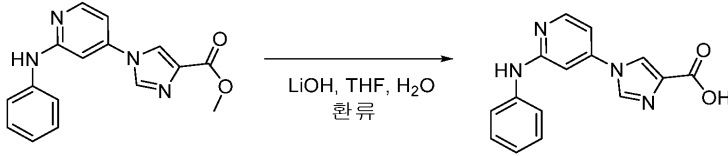


[0661]

[0662] DMF(3 mL) 중 4-브로모-*N*-페닐피리딘-2-아민(0.5 g, 2.00 mmol)의 용액에 메틸 1*H*-이미다졸-4-카복실레이트(0.37 g, 3.01 mmol) 및 칼륨 포스페이트(2.12 g, 10.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 아르곤으로 탈기한 후 구리(I) 요오다이드(0.076 g, 0.40 mmol) 및 L-프롤린(0.046 g, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 12 h 동안 150°C에서 밀봉 유리 튜브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 물(30 mL)과 조합하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 *n*-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트를 무색 고체(0.15 g, 25%)로 산출하였다.

¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18(s, 1H), 8.45(d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 8.25(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.64(d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.28(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.15(d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.93(t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.79(s, 3H) LC-MS 정확한 질량 계산값 294.11, 실측값 *m/z* 295.2[M+H]⁺.

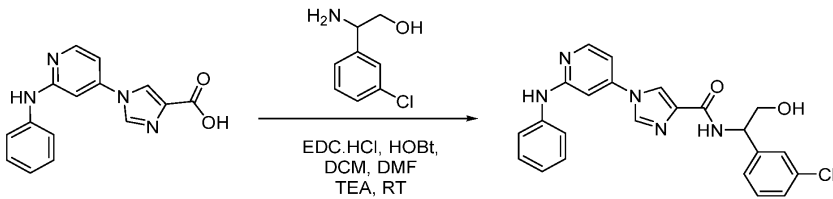
[0663] 단계 3: 1-(2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실산



[0664]

[0665] THF(6 mL) 및 물(6 mL) 중 메틸 1-(2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트(0.1 g, 0.77 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 1수화물(0.057 g, 1.36 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 6 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 1 N HCl의 첨가에 의해 pH 약 6으로 조정하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 제거하고, 물(5 mL)로 세척한 후 감압 하에 건조하여 1-(2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실산을 무색 고체(0.08 g, 88%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 12(br s, 1H), 9.30(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.24(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.64(d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.28(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.17(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 6.94(t, *J* = 7.2 Hz, 1H). LC-MS 정확한 질량 계산값 280.10, 실측값 *m/z* 281.1[M+H]⁺.

[0666] 단계 4: *N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드

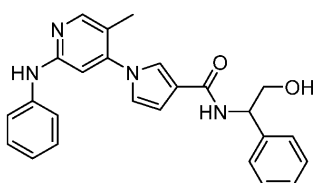


[0667]

[0668] DCM(6 mL) 및 DMF(0.2 mL) 중 1-(2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실산(0.04 g, 0.178 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.053 mL, 0.534 mmol), EDC(0.068 g, 0.356 mmol) 및 HOBT(0.007 g, 0.053 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 min 동안 RT에서 교반한 후 2-아미노-2-(3-클로로페닐)에탄올(0.036 g, 0.213 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12 h 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 조합하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 DCM 중 메탄올을 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드를 무색 고체(0.015 g, 24%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.17(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.40(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24(d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.64(d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.42(s, 1H), 7.32 - 7.28(m, 2H), 7.27 - 7.25(m, 3H), 7.15(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.92(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.04 - 4.99(m, 2H), 3.73(t, *J* = 5.6 Hz, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 433.13, 실측값 *m/z* 434.2[M+H]⁺. HPLC 순도 99.52%; mp 130.0°C.

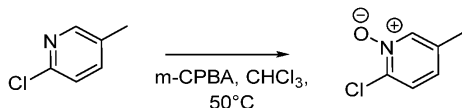
[0669] 일반 반응식 8에 대한 대표예:

[0670] 실시예 15: 1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-*N*-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1*H*-피롤-3-카복사마이드(화합물 #74)



[0671]

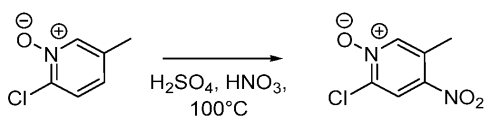
[0672] 단계 1: 2-클로로-5-메틸피리딘 1-옥사이드.



[0673]

[0674] CHCl₃(20 mL) 중 2-클로로-5-메틸피리딘(2.0 g, 15.7 mmol)의 용액에 메타-클로로퍼옥시벤조산(3.2 g, 18.89 mmol)을 조금씩 첨가한 후, 혼합물을 16 h 동안 50°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 -10°C로 냉각하고, 고체를 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 증발시키고 용출액으로 헥산 중 80% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-5-메틸피리딘 1-옥사이드(1.9 g, 84%)를 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33(s, 1H), 7.64(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18(d, J=8.4 Hz, 1H), 2.22(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 143.01, 실측값 m/z 144.1[M+H]⁺.

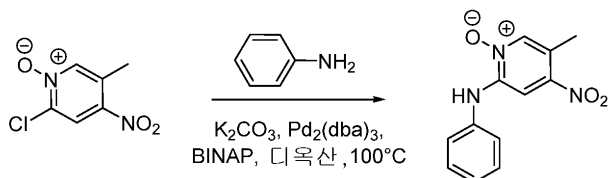
[0675] 단계 2: 2-클로로-5-메틸-4-니트로피리딘 1-옥사이드



[0676]

[0677] 발연 질산(4.5 mL) 및 황산(6 mL)의 혼합물에 2-클로로-5-메틸피리딘-1-옥사이드(1.4 g, 9.7 mmol)를 천천히 첨가하였다. 이어서 혼합물을 2 h 동안 100°C에서 가열하였다. 혼합물을 RT로 냉각하고, 분쇄 얼음 내로 부은 뒤, 고체 나트륨 카보네이트의 첨가에 의해 중화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 감압 하에 증발시켜 2-클로로-5-메틸-4-니트로피리딘 1-옥사이드(1.3 g, 72%)를 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.27(s, 1H), 8.26(s, 1H), 2.60(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 188.00, 실측값 m/z 189.1[M+H]⁺.

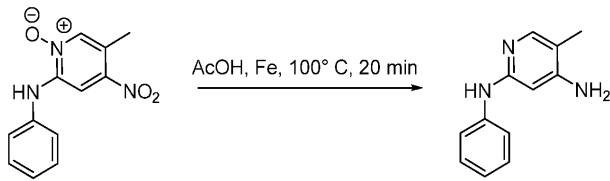
[0678] 단계 3: 5-메틸-4-니트로-2-(페닐아미노)피리딘 1-옥사이드.



[0679]

[0680] 디옥산(10 mL) 중 2-클로로-5-메틸-4-니트로피리딘 1-옥사이드(0.5 g, 2.6 mmol), 아닐린(0.5 g, 5.3 mmol), 칼륨 카보네이트(0.73 g, 5.3 mmol)의 혼합물을 30 min 동안 질소 기체로 퍼징하였다. 트리스(디벤질릴렌아세톤)디팔라듐(0)(0.12 g, 0.13 mmol) 및 BINAP(0.16 g, 0.26 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 이를 다시 20 min 동안 질소 기체로 퍼징한 후, 16 h 동안 100°C에서 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 수증 현탁하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 헥산 중 60% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-메틸-4-니트로-2-(페닐아미노)피리딘 1-옥사이드(0.4 g, 56%)를 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.48(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.45(t, J=8.4 Hz, 2H), 7.29 - 7.25(m, 3H), 2.50(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 245.08, 실측값 m/z 246.1[M+H]⁺.

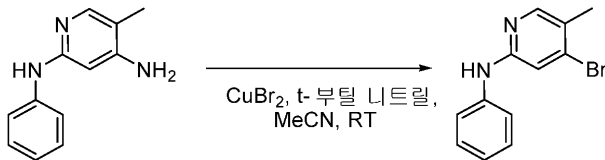
[0681] 단계 4: 5-메틸-*N*-2-페닐피리딘-2,4-디아민.



[0682]

[0683] 철 분말(0.53 g, 9.57 mmol)을 아세트산(7 mL) 중 5-메틸-4-니트로-2-(페닐-아미노)피리딘-1-옥사이드(0.35 g, 1.42 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 20 min 동안 100°C에서 가열하였다. 혼합물을 냉각한 후 1 M NaOH 용액 내로 붓고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 감압 하에 증발시켜 5-메틸-*N*-2-페닐피리딘-2,4-디아민(0.26 g, 93%)을 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.75(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.38(d, *J*=8 Hz, 2H), 7.25(t, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.92(t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.26(br s, 2H), 6.07(s, 1H), 1.93(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 199.11, 실측값 *m/z* 200.2[M+H]⁺.

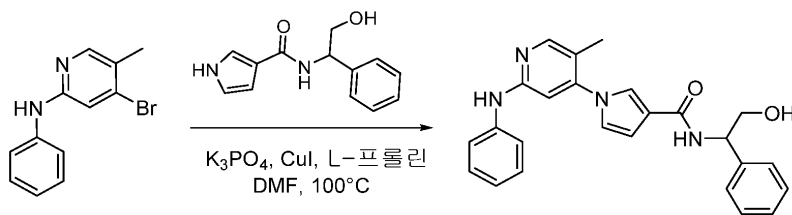
[0684] 단계 5: 4-브로모-5-메틸-*N*-페닐피리딘-2-아민



[0685]

[0686] 아세트니트릴(5 mL) 중 구리(II) 브로마이드(0.56 g, 2.51 mmol) 및 tert-부틸 니트라이트(0.25 mL, 3.12 mmol)의 혼합물을 30 min 동안 RT에서 교반하고, 0°C로 냉각한 후 5-메틸-*N*-2-페닐피리딘-2,4-디아민(0.25 g, 1.25 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 물 내로 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수성 암모늄 하이드록사이드 용액(파란색이 사라질 때까지), 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 6% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-브로모-5-메틸-*N*-페닐피리딘-2-아민(0.07 g, 18%)을 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): 8.21(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.53-7.39(m, 4H), 7.04(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.39(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 262.01 및 264.01, 실측값 *m/z* 265.1[M+H]⁺.

[0687] 단계 6: *N*-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(5-메틸-2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복사마이드

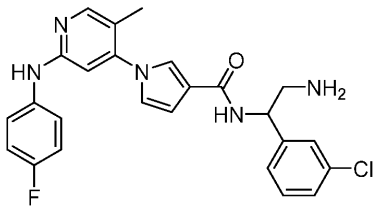


[0688]

[0689] DMF(2 mL) 중 4-브로모-5-메틸-*N*-페닐피리딘-2-아민(0.07 g, 0.26 mmol), *N*-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1*H*-피롤-3-카복사마이드(0.07 g, 0.29 mmol), 칼륨 포스페이트(0.16 g, 0.79 mmol)의 혼합물을 15 min 동안 질소 기체로 퍼징하였다. L-프롤린(0.006 g, 0.053 mmol) 및 구리 요오다이드(0.01 g, 0.053 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 다시 10 min 동안 질소 기체로 퍼징한 후 16 h 동안 100°C에서 밀봉 유리 튜브에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하고 수증 현탁하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 DCM 중 2% 메탄올을 이용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *N*-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(5-메틸-2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복사마이드(0.04 g, 40%)를 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.04(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.09(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.61(d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.31(t, *J* = 7.2 Hz, 2H) 7.29 - 7.22(m, 5H), 7.19 - 7.08(m, 1H), 6.87(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74(d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.06 - 5.01(m, 1H), 4.85(t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.63(m, 2H), 2.14(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 412.19, 실측값 *m/z* 413.3[M+H]⁺. HPLC 순도 99.39%.

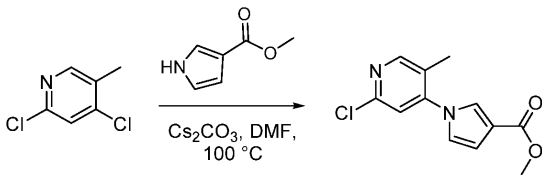
[0690] 일반 반응식 9에 대한 대표예:

[0691] 실시예 16: *N*-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복사마이드(화합물 #159)



[0692]

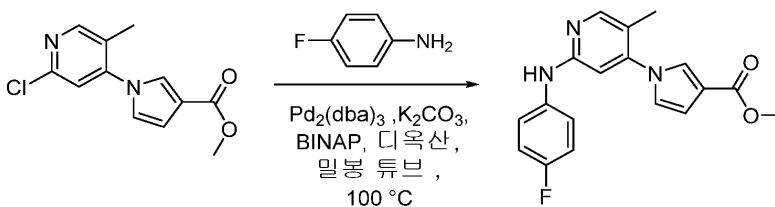
[0693] 단계 1: 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실레이트



[0694]

[0695] DMF(15 mL) 중 메틸 1*H*-피롤-3-카복실레이트(1.24 g, 9.97 mmol)의 교반 용액에 세슘 카보네이트(1.22 g, 3.72 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 min 동안 RT에서 교반한 후, 2,4-디클로로-5-메틸피리딘(2 g, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 10 h 동안 100 °C에서 가열하였다. 혼합물을 물(200 mL)과 조합하고, 에틸 아세테이트(800 mL)로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 *n*-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실레이트를 무색 고체(1.3 g, 43%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.44(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.22(t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.66 - 6.65(m, 1H), 3.73(s, 3H), 2.25(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 250.05, 실측값 *m/z* 251.1[M+H]⁺.

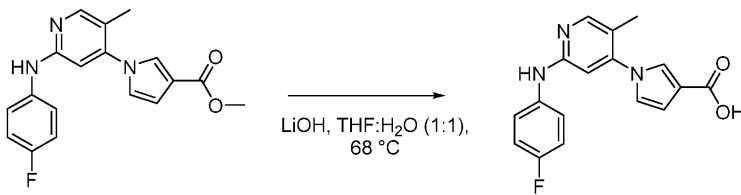
[0696] 단계 2: 메틸 1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실레이트



[0697]

[0698] 디옥산(10 mL) 중 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실레이트(0.4 g, 1.60 mmol)의 용액에 칼륨 카보네이트(0.66 g, 4.8 mmol) 및 4-플루오로아닐린(0.26 g, 2.40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 아르곤으로 탈기 한 후 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.073 g, 0.08 mmol) 및 2-(디사이클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐(0.09 g, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 12 h 동안 100 °C에서 밀봉 유리 튜브에서 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 물(50 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(200 mL)로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 *n*-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복실레이트를 희백색 고체(0.4 g, 76%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.06(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.64-7.60(m, 2H), 7.14 - 7.07(m, 3H), 6.69(s, 1H), 6.64 - 6.63(m, 1H), 3.73(s, 3H), 2.10(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 325.12, 실측값 *m/z* 326.2[M+H]⁺.

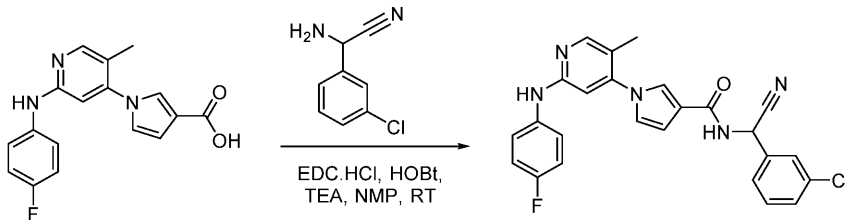
[0699] 단계 3: 1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복실산



[0700]

[0701] THF(10 mL) 및 물(10 mL) 중 메틸 1-(2-(4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복실레이트(0.5 g, 1.33 mmol)의 혼합물에 리튬 하이드록사이드 1수화물(0.25 g, 6.15 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 12 h 동안 환류하며 가열하였다. 혼합물을 냉각하고 감압 하에 농축하고, 1 N HCl의 첨가에 의해 pH 약 6으로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조하여 1-(2-(4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복실산을 회백색 고체(0.45 g, 94%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.16(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.62(t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.11(t, *J* = 8.4 Hz, 3H), 6.71(s, 1H), 6.59(s, 1H), 2.12(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 311.11, 실측값 *m/z* 312.2[M+H]⁺.

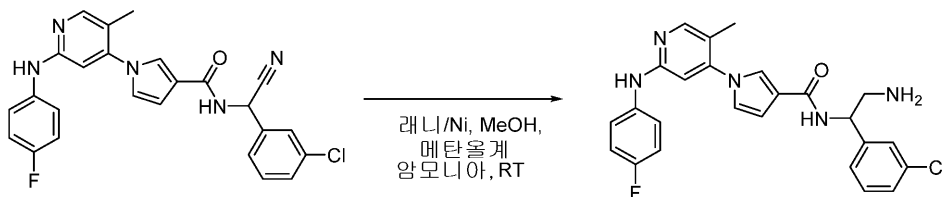
[0702] 단계 4: N-((3-클로로페닐)(시아노)메틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드



[0703]

[0704] NMP(5 mL) 중 1-(2-(4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복실산(0.1 g, 0.32 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.09 g, 0.96 mmol), EDC(0.12 g, 0.69 mmol) 및 HOBt(0.013 g, 0.096 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 min 동안 RT에서 교반한 후, 2-아미노-2-(3-클로로페닐)아세트니트릴(0.064 g, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 12 h 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 채칭하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 DCM 중 메탄올을 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((3-클로로-페닐)(시아노)메틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)-아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드를 무색 고체(0.03 g, 20%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.21(d, *J* = 8 Hz, 1H), 9.07(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.64-7.60(m, 2H), 7.54(s, 1H), 7.49(s, 3H), 7.13(s, 1H), 7.10(t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.75(s, 1H), 6.68(s, 1H), 6.40(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.13(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 459.13, 실측값 *m/z* 460.2[M+H]⁺.

[0705] 단계 5: N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드



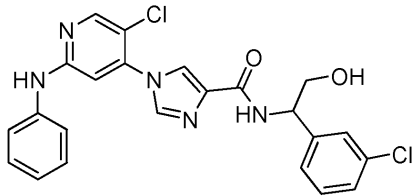
[0706]

[0707] 메탄올(15 mL) 중 N-((3-클로로페닐)(시아노)메틸)-1-(2-(4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드(0.03 g, 0.065 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에 래니 니켈(약 0.05 g)을 첨가한 후, 메탄올계 암모니아(10 mL)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 12 h 동안 RT에서 공기 주머니를 이용하여 H₂ 분위기 하에 교

반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올(100 mL)로 세척하고, 여액을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 DCM 중 메탄올을 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *N*-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1*H*-피롤-3-카복사마이드를 무색 고체(0.015 g, 50%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.07(s, 1H), 8.15-8.12(m, 2H), 7.67-7.61(m, 3H), 7.39(s, 1H), 7.36-7.26(m, 3H), 7.09-7.06(m, 3H), 6.75(s, 1H), 6.69(s, 1H), 4.90(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.84(d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.88(br s, 2H), 2.14(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 463.16, 실측값 *m/z* 464.5[M+H]⁺, HPLC 순도 99.71%, mp 118.1°C.

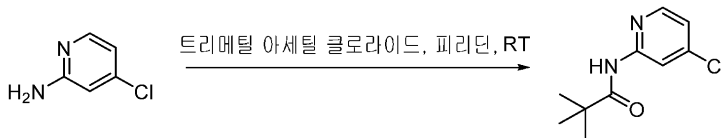
[0708] **일반 반응식 10에 대한 대표예:**

[0709] 실시예 17: 1-(5-클로로-2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-*N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(화합물 #106)



[0710]

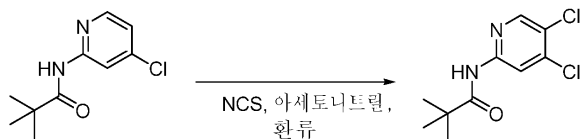
[0711] 단계 1: *Tert*-부틸(4-클로로피리딘-2-일)카바메이트



[0712]

[0713] 피리딘(15 mL) 중 4-클로로피리딘-2-아민(1.5 g, 1.16 mmol)의 교반 용액에 트리메틸아세틸 클로라이드(1.688 g, 1.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)과 조합하고 에틸 아세테이트(3 × 40 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조한 후 감압 하에 증발시키고 용출액으로 *n*-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피 염기성 알루미늄에 의해 정제하여 *tert-N*-(4-클로로피리딘-2-일)피발아마이드를 흰색 고체(1.7 g, 69%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.35(s, 1H), 8.14(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.02(br s, 1H), 7.04 -7.02(m, 1H), 1.32(s, 9H).

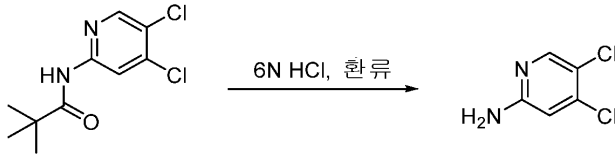
[0714] 단계 2: *Tert*-부틸(4,5-디클로로피리딘-2-일)카바메이트



[0715]

[0716] 아세토니트릴(40 mL) 중 *N*-(4-클로로피리딘-2-일)피발아마이드(1.6 g, 7.5 mmol)의 교반 용액에 *N*-클로로숙신이미드(5.02 g, 3.76 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 환류하며 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 물(10 mL)과 조합하고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조한 후 감압 하에 증발시키고 용출액으로 *n*-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *N*-(4,5-디클로로피리딘-2-일)피발아마이드를 흰색 고체(1.3 g, 70%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.48(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.98(br s, 1H), 1.32(s, 9H).

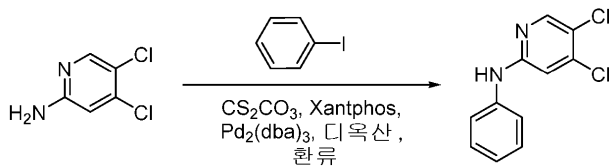
[0717] 단계 3: 4,5-디클로로피리딘-2-아민



[0718]

[0719] 6 N HCl(20 mL) 중 *N*-(4,5-디클로로피리딘-2-일)피발아마이드(1.25 g, 5.04 mmol)의 혼합물을 10 h 동안 100℃에서 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 물(20 mL)과 조합하고, 나트륨 바이카보네이트 용액(20 mL)의 첨가에 의해 염기성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 × 40 mL)로 추출하고, 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조한 후 감압 하에 증발시키고 용출액으로 *n*-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4,5-디클로로피리딘-2-아민을 흰색 고체(0.7 g, 85%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.06(s, 1H), 6.60(s, 1H), 4.48(br s, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 161.98, 실측값 *m/z* 162.8[M+H]⁺.

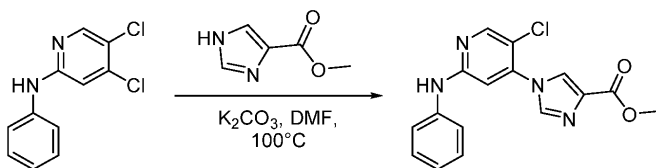
[0720] 단계 4: 4,5-디클로로-*N*-페닐피리딘-2-아민



[0721]

[0722] 디옥산(5 mL) 중 (4,5-디클로로피리딘-2-아민(0.1 g, 0.61 mmol)의 교반 용액에 요오도벤젠(0.25 g, 1.22 mmol), 세슘 카보네이트(0.597 g, 1.83 mmol), 및 Xantphos(4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐; 0.035 g, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10 min 동안 아르곤으로 탈기한 후, 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0)(0.029 g, 0.03 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 10 min 동안 아르곤으로 다시 탈기하였다. 혼합물을 100℃에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 감압 하에 농축하고, 물(10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4,5-디클로로-*N*-페닐피리딘-2-아민을 희백색 고체(82 mg, 56% 수율)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.17(s, 1H), 7.36(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.28(s, 2H), 7.12(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 6.51(br s, 1H). LC-MS 정확한 질량 계산값 238.01, 실측값 *m/z* 239.1[M+H]⁺.

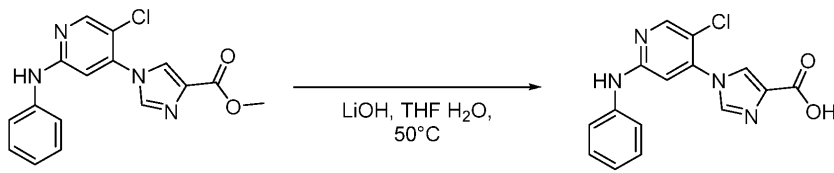
[0723] 단계 5: 메틸 1-(5-클로로-2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트



[0724]

[0725] DMF(7 mL) 중 4,5-디클로로-*N*-페닐피리딘-2-아민(0.3 g, 1.25 mmol)의 교반 용액에 칼륨 카보네이트(0.867 g, 6.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 min 동안 RT에서 교반한 후, 메틸 1*H*-이미다졸-4-카복실레이트(0.159 g, 1.25 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10 h 동안 100℃에서 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 물(40 mL)과 조합하고 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조한 후, 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 *n*-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(5-클로로-2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트를 희백색 고체(103 mg, 25% 수율)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.44(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.26(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.14(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.62-7.59(m, 2H), 7.3(t, *J*=5.2 Hz, 2H), 6.96(t, *J*=8 Hz, 2H), 3.78(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 328.07, 실측값 *m/z* 329.1[M+H]⁺.

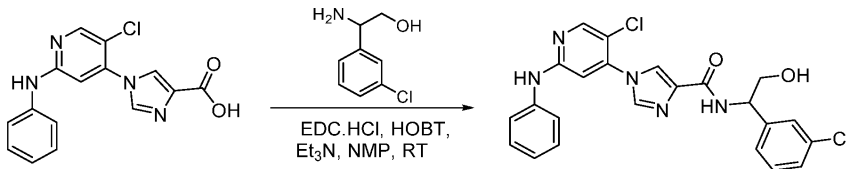
[0726] 단계 4: 1-(5-클로로-2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실산



[0727]

[0728] THF(14 mL) 및 물(4 mL) 중 메틸 1-(5-클로로-2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트(0.075 g, 0.22 mmol)의 교반 혼합물에 리튬 하이드록사이드 1수화물(0.039 g, 0.91 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 50°C에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 1 N HCl의 첨가에 의해 pH 약 7로 중화하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 제거하여 1-(5-클로로-2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실산을 회색 고체(35 mg, 49% 수율)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO): δ 9.45(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.61(d, *J*=8 Hz, 2H), 7.29(t, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.97-6.93(m, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 314.06, 실측값 *m/z* 315.1[M+H]⁺.

[0729] 단계 7: 1-(5-클로로-2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-*N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드

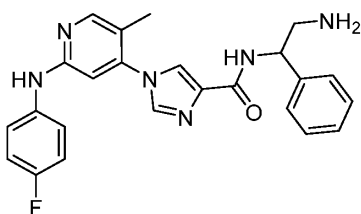


[0730]

[0731] NMP(1.5 mL) 중 1-(5-클로로-2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실산(0.035 g, 0.11 mmol)의 교반 용액에 EDC(0.065 g, 0.33 mmol), HOBT(0.005 g, 0.033 mmol), 트리에틸아민(0.02 mL, 0.22 mmol), 및 2-아미노-2-(3-클로로페닐)에탄올(0.022 g, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 × 15 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 감압 하에 증발시켰다. 조정제 잔류물을 용출액으로 DCM 중 메탄올을 이용하여 분취용 TLC에 의해 정제하여 1-(5-클로로-2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-*N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드를 회색 고체(19 mg, 36% 수율)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.44(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.38(d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.61(d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.44(s, 1H), 7.33 - 7.30(m, 2H), 7.29 - 7.27(m, 3H), 6.93(s, 2H), 5.02 - 5.01(m, 2H), 3.72(t, *J* = 5.6 Hz, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 467.09, 실측값 *m/z* 468.1[M+H]⁺; HPLC 순도 99.88%.

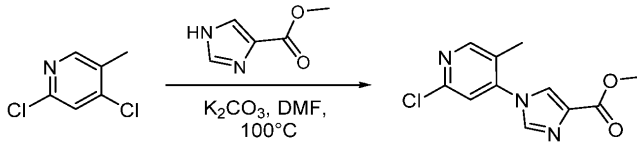
[0732] 일반 반응식 11에 대한 대표예:

[0733] 실시예 18: *N*-(2-아미노-1-페닐에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(화합물 #191)



[0734]

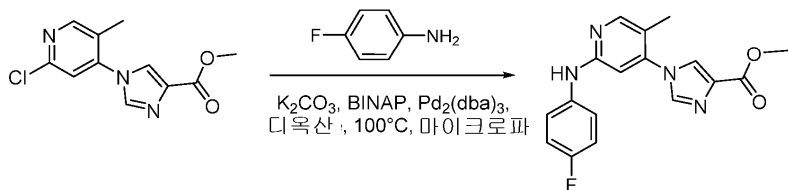
[0735] 단계 1: 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트



[0736]

[0737] DMF(15 mL) 중 2,4-디클로로-5-메틸피리딘(1.285 g, 7.93 mmol)의 용액에 메틸 1H-이미다졸-4-카복실레이트(1 g, 7.93 mmol) 및 K₂CO₃(5.476 g, 39.68 mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 6 h 동안 100°C에서 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 물로 희석하고, 형성된 고체를 여과에 의해 제거하고 건조하여 조정제 산물을 수득하였다. 조정제 산물을 Biotage Isolera에 의해 정제하여(용출액으로 헥산 중 50% 에틸 아세테이트를 이용하여) 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(0.670 g, 34%)를 수득하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.44(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.27(s, 1H), 3.94(s, 3H), 2.28(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 251.05, 실측값 m/z 252.1[M+H]⁺.

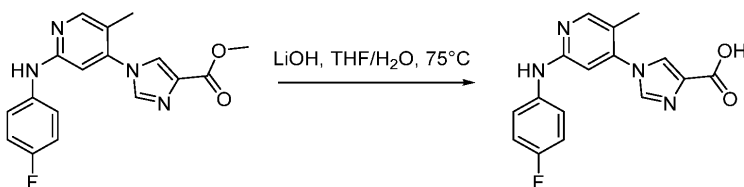
[0738] 단계 2: 메틸 1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트



[0739]

[0740] 디옥산(10 mL) 중 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(0.4 g, 1.59 mmol)의 용액에 4-플루오로아닐린(0.353 g, 3.18 mmol) 및 K₂CO₃(0.439 g, 3.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 탈기한 후, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.072 g, 0.079 mmol) 및 BINAP(0.099 g, 0.15 mmol)를 첨가하고, 이어서 혼합물을 CEM 마이크로파 시스템에서 1 h 동안 100°C에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기상을 물 및 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여(용출액으로 DCM 중 4% 메탄올을 이용하여) 메틸 1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(0.4 g, 77%)를 수득하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.18(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.29-7.25(m, 2H), 7.06(t, J = 8 Hz, 2H), 6.55(s, 1H), 5.29(s, 1H), 3.92(s, 3H), 2.14(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 326.12, 실측값 m/z 327.2[M+H]⁺.

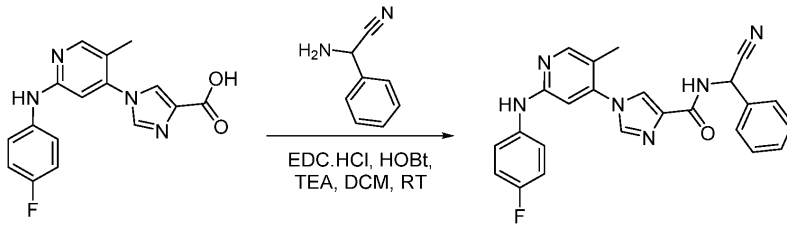
[0741] 단계 3: 1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실산



[0742]

[0743] THF(12 mL) 중 메틸 1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(0.450 g, 1.38 mmol)의 용액에 물(8 mL) 중 LiOH(0.289 g, 6.90 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 환류하며 교반하고, 혼합물을 냉각하고, 감압 하에 농축하고, 2 N HCl의 첨가에 의해 중화했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기상을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실산(0.210 g, 49%)을 수득하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 12.0(br s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.15(d, J=11.2 Hz, 2H), 8.04(s, 1H), 7.64-7.60(m, 2H), 7.09(t, J=17.2 Hz, 2H), 6.73(s, 1H), 2.08(s, 3H), LC-MS 정확한 질량 계산값 312.10, 실측값 m/z 313.1[M+H]⁺.

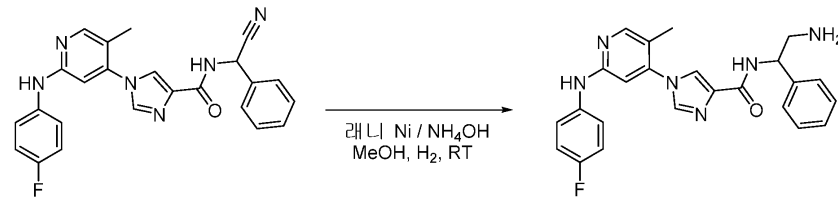
[0744] 단계 4: *N*-(시아노(페닐)메틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드



[0745]

[0746] DCM(16 mL) 중 1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실산(0.2 g, 0.0641 mmol)의 용액에 2-아미노-2-페닐아세트니트릴(0.151 g, 0.0769 mmol), EDC(0.345 g, 0.128 mmol), HOBt(0.040 g, 0.019 mmol), 및 TEA(0.194 g, 0.192 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 24 h 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조정제 산물을 수득하였다. 조정제 산물을 Biotage Isolera에 의해 정제하여(용출액으로 DCM 중 6% 메탄올을 이용하여) *N*-(시아노(페닐)메틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(0.040 g, 15%)를 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.36(s, 1H), 8.12(d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 7.63-7.60(m, 3H), 7.52(d, *J* = 12 Hz, 2H), 7.45-7.34(m, 4H), 7.09(t, *J* = 8 Hz, 2H), 6.73(s, 1H), 6.34(d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.87(s, 1H), 2.08(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 426.16, 실측값 *m/z* 427.2[M+H]⁺.

[0747] 단계 5: *N*-(2-아미노-1-페닐에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드

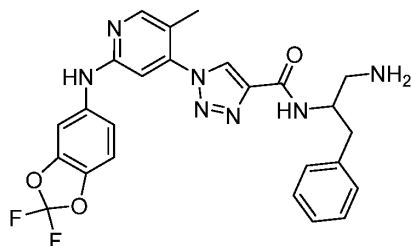


[0748]

[0749] 메탄올(5 mL) 중 *N*-(시아노(페닐)메틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(0.04 g, 0.0094 mmol)의 용액에 래니 니켈(0.060 g) 및 암모늄 하이드록사이드(5 mL)를 첨가하였다. 생성 반응 혼합물을 RT에서 6 h 동안 공기 주머니를 이용하여 수소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트층을 통해 여과하고 메탄올로 세척하고, 여액을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 분취용 TLC에 의해 정제하여(용출액으로 DCM 중 3.5% 메탄올을 이용하여) 원하는 산물(0.010 g, 25%)을 수득하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.14(s, 1H), 8.45(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.61(t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.29(m, 4H), 7.24 - 7.22(m, 1H), 7.11 - 7.06(m, 2H), 6.72(s, 1H), 4.98(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.06-2.93(m, 2H), 2.09(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 430.19, 실측값 *m/z* 431.5[M+H]⁺, HPLC 순도 98.54%, mp 154.7°C.

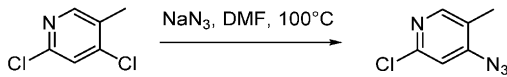
[0750] 일반 반응식 12에 대한 대표예:

[0751] 실시예 19: *N*-(1-시아노-2-페닐에틸)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드(화합물 #134)



[0752]

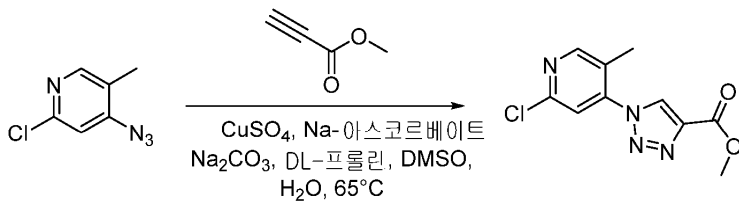
[0753] 단계 1: 4-아지도-2-클로로-5-메틸피리딘



[0754]

[0755] DMF(15 mL) 중 2,4-디클로로-5-메틸피리딘(1.0 g, 6.7 mmol)의 교반 용액에 나트륨 아자이드(0.52 g, 8.1 mmol)를 첨가한 후, 생성 용액을 4 h 동안 100°C에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 0°C로 냉각하고, 물(35 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 25 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하고, 잔류물(조정제 산물, 1.2 g)을 정제 없이 다음 단계에서 이용하였다.

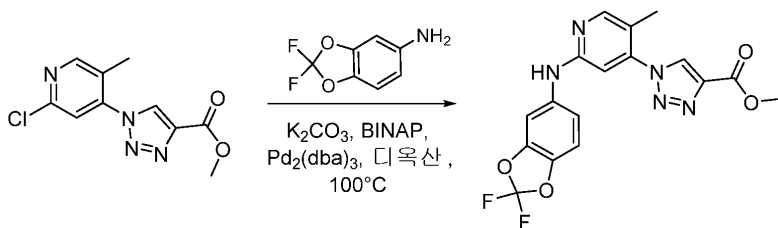
[0756] 단계 2: 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트



[0757]

[0758] DMSO(10 mL) + H₂O(2 mL) 중 4-아지도-2-클로로-5-메틸피리딘(1.0 g, 5.93 mmol, 조정제물)의 교반 용액에 CuSO₄ · 5H₂O(0.074 g, 0.0297 mmol), 메틸 프로피오네이트(0.499 g, 5.95 mmol), 나트륨 아스코르베이트(0.117 g, 0.595 mmol), 나트륨 카보네이트(0.126 g, 1.19 mmol), 및 DL-프롤린(0.126 g, 1.19 mmol)을 RT에서 첨가하였다. 생성 혼합물을 18 h 동안 65°C에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, 물(35 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 25 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하고, 잔류물을 용출액으로 n-헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 이용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 원하는 산물을 흰색 고체(0.87 g, 56%)로 얻었다. LC-MS 정확한 질량 계산값 252.04, 실측값 m/z 253.06[M+H]⁺.

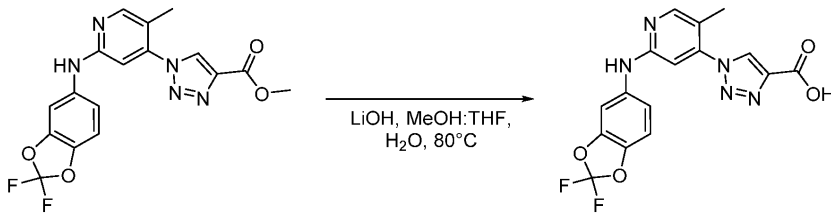
[0759] 단계 3: 메틸 1-(2-((2, 2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트



[0760]

[0761] 디옥산(20 mL) 중 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(0.4 g, 1.58 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃(0.438 g, 3.17 mmol), BINAP(0.098 g, 0.158 mmol), 및 2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-아민(0.549 g, 3.17 mmol)을 RT에서 첨가하였다. 생성 용액을 20 min 동안 아르곤 기체로 탈기 한 후, Pd₂(dba)₃(0.145 g, 0.18 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 8 h 동안 100°C에서 밀봉 유리 튜브에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, 물(35 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 25 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하고, 조정제 산물 잔류물을 용출액으로 n-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 산물을 흰색 고체(0.43 g, 70%)로 얻었다. LC-MS 정확한 질량 계산값 389.09, 실측값 m/z 388.19[M-H]⁻.

[0762] 단계 4: 1-(2-((2, 2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산



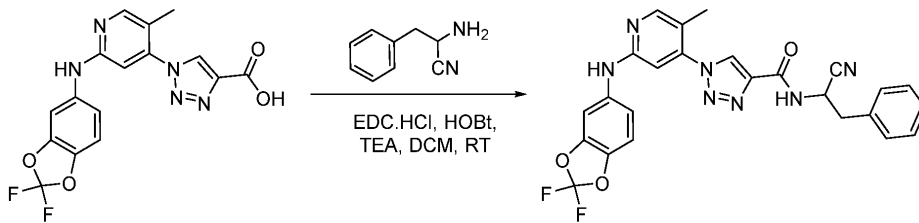
[0763]

[0764]

THF:H₂O(5 mL:2 mL) 중 메틸 1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(0.24 g, 1.02 mmol)의 교반 용액에 LiOH(0.215 g, 5.14 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 4 h 동안 80°C에서 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, 2 N HCl 용액(10 mL)의 첨가에 의해 산성화한 후, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여, 원하는 산물을 노란색 고체(0.21 g, 91%)로 얻었다. LC-MS 정확한 질량 계산값 375.08, 실측 값 m/z 376.0[M+H]⁺.

[0765]

단계 5: N-(1-시아노-2-페닐에틸)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드



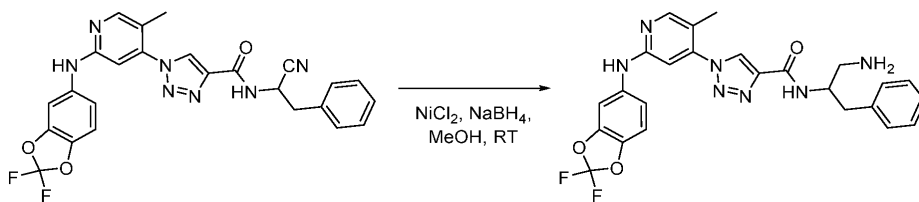
[0766]

[0767]

DCM(10 mL) 중 1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸-피리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(0.2 g, 0.533 mmol)의 교반 용액에 EDC(0.2 g, 1.06 mmol), 트리에틸아민(0.18 mL, 1.33 mmol), 및 HOBT(0.1 g, 0.799 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 2-아미노-3-페닐프로판니트릴(0.155 g, 1.066 mmol)을 첨가하고 생성 혼합물을 18 h 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하고, 잔류물을 n-헥산 중 25% 에틸 아세테이트로 용출하며 60~120메쉬 실리카 겔을 이용하여 구배 크로마토그래피에 의해 정제하여, 원하는 산물을 노란색 고체(0.15 g, 56%)로 얻었다.

[0768]

단계 6: N-(1-아미노-3-페닐프로판-2-일)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드



[0769]

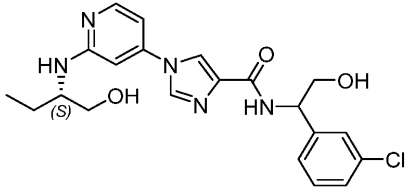
[0770]

메탄올(10 mL) 중 N-(1-시아노-2-페닐에틸)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드(0.13 g, 0.258 mmol)의 교반 용액에 DCM(2 mL)을 첨가하여 투명 용액을 형성하였다. 이어서 용액에 NiCl₂(0.006 g, 0.051 mmol) 및 NaBH₄(0.049 g, 1.29 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 14 h 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 켄칭하고, 셀라이트를 통해 여과하고, DCM(3 × 20 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하고, 조정제 산물 잔류물을 DCM 중 8% MeOH로 용출하며 60~120메쉬 실리카 겔을 이용하여 구배 크로마토그래피에 의해 정제하여, 원하는 산물을 노란색 고체(0.03 g, 23%)로 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.29(s, 1H), 9.49(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.59(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 7.93(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.14(m, 8H),

6.94(d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.29(s, 1H), 3.50(s, 1H), 3.16-2.83(m, 3H), 1.97(s, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 507.18, 실측값 m/z 508.22[M+H]⁺; HPLC 순도 97.94%.

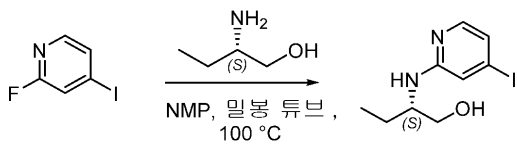
[0771] **일반 반응식 13에 대한 대표예:**

[0772] **실시예 20: *N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((*S*)-1-하이드록시부탄-2-일)-아미노)-피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(화합물 #105)**



[0773]

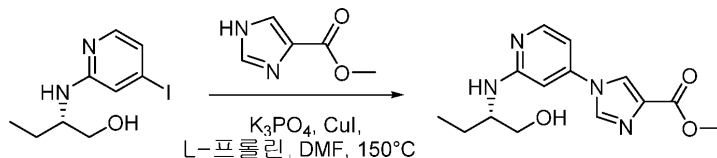
[0774] **단계 1: (*S*)-2-((4-요오도피리딘-2-일)아미노)부탄-1-올**



[0775]

[0776] NMP(10 mL) 중 2-플루오로-4-요오도피리딘(2.0 g, 8.97 mmol)의 교반 용액에 (*S*)-2-아미노부탄-1-올(1.197 g, 13.45 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 100°C에서 12 h 동안 밀봉 유리 튜브에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 냉각하고, 물(50 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 80 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하고, 잔류물을 *n*-헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용출하며 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (*S*)-2-((4-요오도피리딘-2-일)아미노)-부탄-1-올을 희백색 고체(0.8 g, 30%)로 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.61(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 6.74 - 6.72(m, 1H), 6.34(d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.57(t, $J = 6$ Hz, 1H), 3.73(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.42 - 3.38(m, 1H), 3.31(s, 1H), 1.60(t, $J = 6$ Hz, 1H), 1.36(t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 0.84(t, $J = 7.6$ Hz, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 292.01, 실측값 m/z 293.0[M+H]⁺.

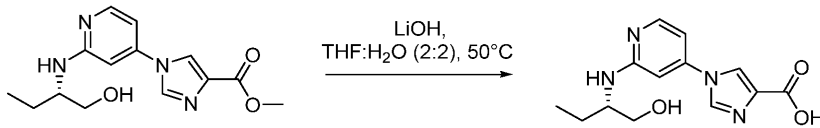
[0777] **단계 2: (*S*)-메틸 1-(2-((1-하이드록시부탄-2-일)아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트**



[0778]

[0779] DMF(5 mL) 중 (*S*)-2-((4-요오도피리딘-2-일)아미노)부탄-1-올(0.8 g, 1.71 mmol)의 교반 용액에 칼륨 포스페이트(0.32 g, 2.57 mmol), 메틸 1*H*-이미다졸-4-카복실레이트(0.323 g, 2.57 mmol), 및 L-프롤린(0.039 g, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20 min 동안 아르곤 기체로 탈기 한 후, 구리(I) 요오다이드(0.065 g, 0.34 mmol)를 첨가하고, 이어서 혼합물을 150°C에서 12 h 동안 밀봉 유리 튜브에서 교반하였다. 그 뒤, 반응 혼합물을 냉각하고 물(35 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 60 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하고, 잔류물을 *n*-헥산 중 80% 에틸 아세테이트로 용출하며 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (*S*)-메틸 1-(2-((1-하이드록시부탄-2-일)아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트를 희백색 반고체(0.25 g, 32% 수율)로 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.42(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.02(d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.67(m, 1H), 6.85(m, 1H), 6.75(s, 1H), 6.36(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.72(s, 1H), 4.61(s, 1H), 4.12(m, 1H), 3.81(d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.46(t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.34(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.60-1.44(m, 1H), 1.33-1.24(m, 1H), 0.89-0.83(m, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 290.14, 실측값 m/z 291.2[M+H]⁺.

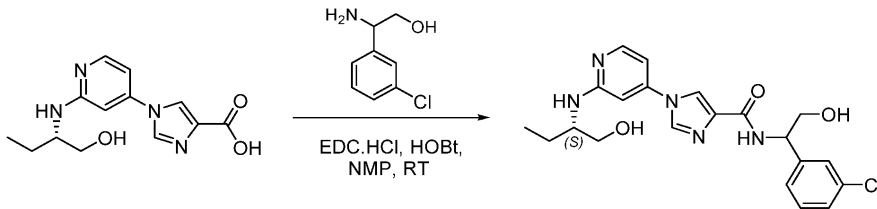
[0780] 단계 3: (S)-1-(2-((1-하이드록시부탄-2-일)아미노)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실산



[0781]

[0782] THF:물(5 mL:5 mL) 중 (S)-메틸 1-(2-((1-하이드록시부탄-2-일)아미노)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(0.25 g, 0.86 mmol)의 교반 용액에 리튬 하이드록사이드 1수화물(0.179 g, 4.29 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 50°C에서 12 h 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 감압 하에 농축하고, 물(15 mL)과 조합하고, 에틸 아세테이트(2 × 5 mL)로 세척하였다. 수성층을 4 N HCl의 첨가에 의해 pH 약 6-6.5로 조정 한 후, 형성된 고체를 여과에 의해 제거하고 고진공 하에 건조하여, 원하는 산물을 회백색 고체(0.15 g, 63% 수율)로 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.5(br s, 1H), 8.32(d, J = 12 Hz, 2H), 8.02(d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.84-6.82(m, 1H), 6.74(s, 1H), 6.37(d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.81(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.48-3.44(m, 1H), 1.67-1.60(m, 1H), 1.46-1.40(m, 1H), 1.37-1.31(m, 1H), 1.26-1.24(m, 1H), 0.89-0.86(m, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 276.12, 실측값 m/z 277.2[M+H]⁺.

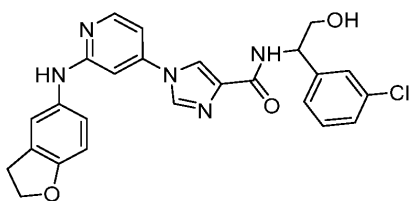
[0783] 단계 4: N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((S)-1-하이드록시부탄-2-일)-아미노)-피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드



[0784]

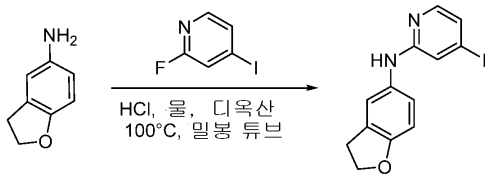
[0785] NMP(3 mL) 중 (S)-1-(2-((1-하이드록시부탄-2-일)아미노)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실산(0.07 g, 0.25 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민(0.076 g, 0.76 mmol), 이어서 EDC(0.097 g, 0.51 mmol) 및 HOBT(0.01 g, 0.075 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 20 min 동안 교반한 후, 2-아미노-2-(3-클로로페닐)에탄올(0.052 g, 0.30 mmol)을 첨가하고, 이어서 반응 혼합물을 RT에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(25 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 DCM 중 3% 메탄올로 용출하며 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((S)-1-하이드록시부탄-2-일)아미노)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드를 회백색 고체(15 mg, 14%)로 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38(t, J = 7.2 Hz, 2H), 8.18(s, 1H), 8.01(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.32 - 7.26(m, 3H), 6.84(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.36(d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.02 - 4.99(m, 2H), 4.61(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.81(s, 1H), 3.71(t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.44(m, 1H), 3.34 - 3.27(m, 1H), 1.67 - 1.65(m, 1H), 1.63 - 1.61(m, 1H), 1.07(t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.87(t, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS 정확한 질량 계산값 429.16, 실측값 m/z 430.2[M+H]⁺; HPLC 순도 99.46%.

[0786] 실시예 21: N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아미노)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드(화합물 #163)



[0787]

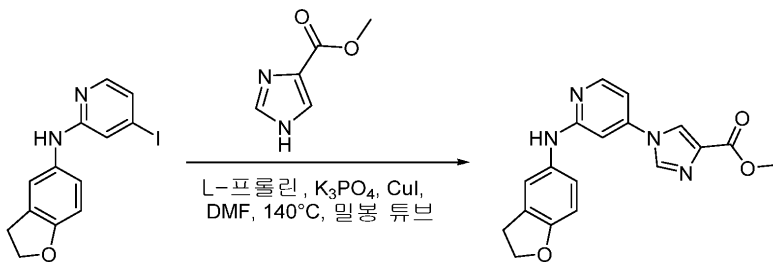
[0788] 단계 1: *N*-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-4-요오도피리딘-2-아민



[0789]

[0790] 1:1 디옥산:물(200 mL) 중 2,3-디하이드로벤조푸란-5-아민(1 g, 7.4 mmol)의 현탁액에 2-플루오로-4-요오도피리딘(1.982 g, 8.8 mmol) 및 수성 HCl(2 mL, 35%)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 15 h 동안 밀봉 유리 튜브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 포화 수성 나트륨 바이카보네이트의 첨가에 의해 염기성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 증발시켜 조정제 산물 잔류물을 얻고, 이를 용출액으로 *n*-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *N*-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-4-요오도피리딘-2-아민을 노란색 고체(600 mg, 24%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.76(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.00 - 6.97(m, 3H), 6.77(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 4.60(t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.23(t, *J* = 8.8 Hz, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 337.99, 실측값 *m/z* 339.0[M+H]⁺.

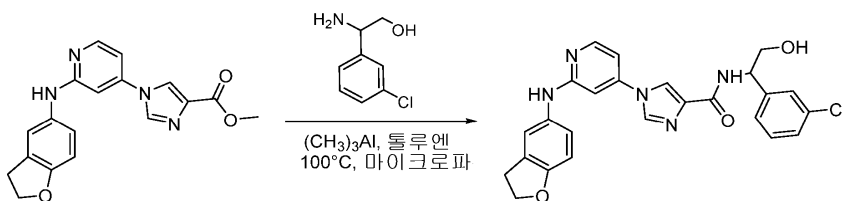
[0791] 단계 2: 메틸 1-(2-((2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트



[0792]

[0793] DMF(3 mL) 중 *N*-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-4-요오도피리딘-2-아민(300 mg, 0.88 mmol)의 용액에 메틸 1*H*-이미다졸-4-카복실레이트(167 mg, 1.3 mmol), 칼륨 포스페이트(564 mg, 2.6 mmol) 및 *L*-프롤린(20 mg, 0.17 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 min 동안 질소로 퍼징한 후, 구리 요오다이드(33 mg, 0.17 mmol)를 첨가하고, 이어서 반응 혼합물을 140°C에서 15 h 동안 밀봉 유리 튜브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 용출액으로 *n*-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 1-(2-((2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트를 노란색 반고체(0.10 g, 17%)로 산출하였다. LC-MS 정확한 질량 계산값 336.12, 실측값 *m/z* 337.2[M+H]⁺.

[0794] 단계 3: *N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드



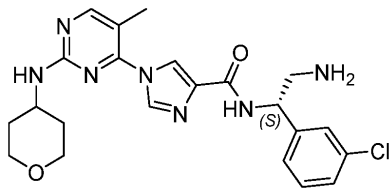
[0795]

[0796] 톨루엔(3 mL) 중 메틸 1-(2-((2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아미노)피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실레이트(90 mg, 0.26 mmol)의 용액에 2-아미노-2-(3-클로로페닐)에탄올(91 mg, 5.3 mmol) 및 톨루엔 중 트리메틸알루미늄(2 M, 0.26 mL, 2 eq)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 45 min 동안 CEM 마이크로파로

교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수 내로 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 잔류물을 얻고, 이를 용출액으로 DCM 중 메탄올을 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *N*-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아미노)-피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드를 회백색 고체(20 mg, 16%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.88(s, 1H), 8.42 - 8.37(m, 2H), 8.20 - 8.16(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.32 - 7.28(m, 4H), 7.21(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 4.8Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.8(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.02(br s, 2H), 4.47(t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.72(s, 2H), 3.15(t, *J* = 8.4 Hz, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산 값 475.14, 실측값 *m/z* 476.1[M+H]⁺.

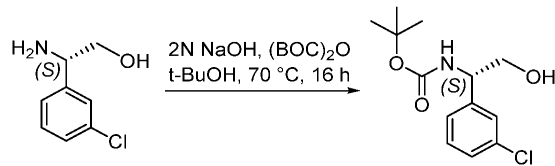
[0797] **일반 반응식 20에 대한 대표예:**

[0798] **실시예 22: (S)-*N*-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(화합물 #225a에 대한 대안적 합성)**



[0799]

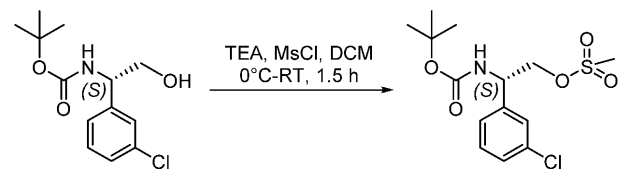
[0800] **단계 1: (S)-tert-부틸 (1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)카바메이트**



[0801]

[0802] *t*-부탄올(15 mL) 중 (S)-2-아미노-2-(3-클로로페닐)에탄올(1.0 g, 5.83 mmol)의 교반 용액에 2 M 나트륨 하이드록사이드 용액(0.29 g, 7.28 mmol) 및 디-*tert*-부틸-디카보네이트(1.92 mL, 8.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16.0 h 동안 70°C에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC(*n*-헥산 중 30% 에틸 아세테이트, KMnO₄ 활성화)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 40 mL)로 추출하고, 조합한 유기층을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 *n*-헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용출하며 60~120메쉬 실리카 겔을 이용하여 구배 크로마토그래피에 의해 정제하고, 분획을 수집하고 감압 하에 농축하여 (S)-*tert*-부틸 (1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)카바메이트를 흰색 고체(1.0 g, 63%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.32 - 7.21(m, 5H), 4.78(t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.49(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.51 - 3.41(m, 2H), 1.34(s, 9H).

[0803] **단계 2: (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-(3-클로로페닐)에틸 메탄설포네이트**



[0804]

[0805] 디클로로메탄(15 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 (1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)카바메이트(1.0 g, 3.68 mmol)의 교반 용액에 트리에틸 아민(0.62 mL, 4.42 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C로 냉각하였다. 메탄설포닐 클로라이드(0.313 mL, 4.049 mmol)를 0°C에서 첨가한 후, 혼합물을 1.5 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC(*n*-헥산 중 25% 에틸 아세테이트로 용출하며)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드(20 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3 × 30 mL)으로 추출하고, 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하고, *n*-헥산으로 세척하고 진공 하에 건조하여, (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-(3-클로로페닐)에틸 메탄설포네이트를 노란색 오일(0.65 g, 51%)로 산출하였다.

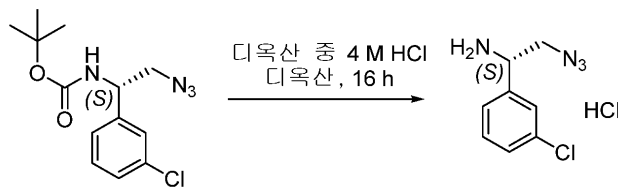
[0806] 단계 3: (S)-tert-부틸 (2-아지도-1-(3-클로로페닐)에틸)카바메이트



[0807]

[0808] *N,N*-디메틸 포름아마이드(10 mL) 중 (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-(3-클로로페닐)에틸 메탄설포네이트(0.65 g, 1.86 mmol)의 교반 용액에 나트륨 아자이드(0.242 g, 3.72 mmol)를 첨가하고 혼합물을 16 h 동안 50 °C에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC(*n*-헥산 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드(15 mL)에 이어, 물(30 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하고, 조합한 유기층을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 *n*-헥산 중 8% 에틸 아세테이트로 용출하며 60~120메쉬 실리카 겔을 이용하여 구배 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 수집하고 감압 하에 농축하여, (S)-tert-부틸 (2-아지도-1-(3-클로로페닐)에틸)-카바메이트를 무색 오일(0.5 g, 91%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.67 - 7.58(m, 1H), 7.42(br s, 1H), 7.37 - 7.31(m, 3H), 4.73(br s, 1H), 3.44(t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.35(s, 9H).

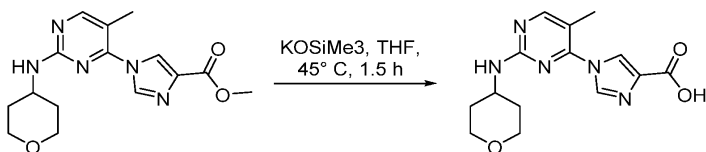
[0809] 단계 4: (S)-2-아지도-1-(3-클로로페닐)에탄아민 하이드로클로라이드



[0810]

[0811] 디옥산(5 mL) 중 (S)-tert-부틸 (2-아지도-1-(3-클로로페닐)에틸)카바메이트(0.5 g, 1.69 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 디옥산(10 mL) 중 4 M HCl을 첨가하고 혼합물을 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, *n*-펜탄으로 분쇄하고 진공 하에 건조하여, (S)-2-아지도-1-(3-클로로페닐)에탄아민 하이드로클로라이드를 회백색 고체(0.43 g, HCl 염)로 산출하였다, LCMS 정확한 질량 계산값 196.05, *m/z* 실측값 197.1[M+H]⁺.

[0812] 단계 5: 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실산

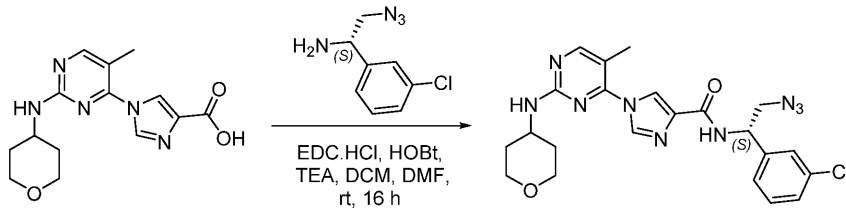


[0813]

[0814] 테트라하이드로푸란(450 mL) 중 메틸 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(10.0 g, 31.53 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 칼륨 트리메틸 실라놀레이트(12.13 g, 94.60 mmol)를 첨가하고, 생성 혼합물을 1.5 h 동안 45°C에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC(디클로로메탄 중 5% 메탄올)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물(250 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 세척한 후, 수성층을 4 N HCl 용액의 첨가에 의해 pH 4~5로 조정하고, 디클로로메탄 중 10% 메탄올(8 × 250 mL)로 추출하고, 조합한 유기층을 감압 하에 농축하여, 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실산을 회백색 고체(7.0 g, 73%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.46(br s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.23(br s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.36(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.89(br s, 1H), 3.83(d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.33(m, 2H), 2.16(s, 3H), 1.80(d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.42(m, 2H). LCMS 정확한 질량 계산값 303.13, 실측값 *m/z* 304.1[M+H]⁺.

[0815] 단계 6: (S)-*N*-(2-아지도-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-

4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드



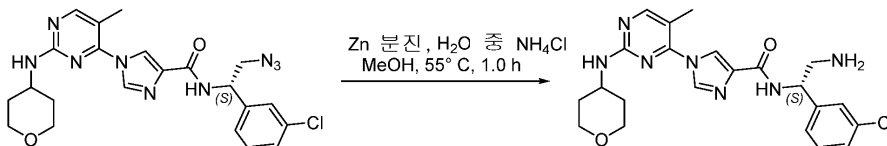
[0816]

[0817]

디클로로메탄(150 mL) 및 *N,N*-디메틸 포름아마이드(50 mL) 중 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실산(6.0 g, 19.80 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민(13.81 mL, 98.97 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(5.99 g, 59.40 mmol), 하이드록시벤조트리아졸(0.605 g, 3.96 mmol) 및 (*S*)-2-아지도-1-(3-클로로페닐)에탄아민 하이드로클로라이드(4.65 g, 19.80 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC(디클로로메탄 중 5% 메탄올)에 의해 모니터링하였다. 이어서 반응 혼합물을 포화 나트륨 바이카보네이트 용액(50 mL)으로 켄칭하고 디클로로메탄(3 × 50 mL)으로 추출하고, 물(100 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 조합 유기층을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 4% 메탄올로 용출하며 60~120메쉬 실리카 겔을 이용하여 구배 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 수집하고 감압 하에 농축하여 (*S*)-*N*-(2-아지도-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드를 희백색 고체(5.65 g, 59%)로 산출하였다. LCMS 정확한 질량 계산값 481.17, 실측값 *m/z* 482.1[M+H]⁺.

[0818]

단계 7: (*S*)-*N*-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드



[0819]

[0820]

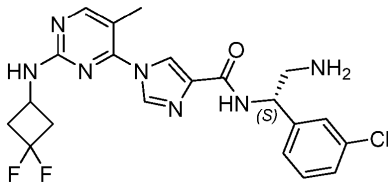
메탄올(75 mL) 중 (S)-*N*-(2-아지도-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(7.12 g, 14.77 mmol)의 교반 용액에 아연 분진(4.82 g, 73.87 mmol)을 첨가하고, 생성 용액을 10 min 동안 실온에서 교반한 후, 물(15 mL) 중 암모늄 클로라이드(3.95 g, 73.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 h 동안 55°C에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC(디클로로메탄 중 5% 메탄올)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 포화 나트륨 바이카보네이트 용액(50 mL)으로 켄칭하고 셀라이트를 통해 여과한 후, 디클로로메탄 중 10% 메탄올로 세척하였다. 유기층을 물(2 × 25 mL)로 세척하고, 조합한 유기층을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 13%(메탄올/이소프로필아민)로 용출하며 60~120메쉬 실리카 겔을 이용하여 Biotage 크로마토그래피 시스템에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 수집하고 감압 하에 농축하여, (*S*)-*N*-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드를 희백색 고체(4.38 g, 65%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.52(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.36 - 7.25(m, 4H), 4.92 - 4.87(m, 1H), 3.86(br s, 1H), 3.84 - 3.81(d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.33(t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.97 - 2.92(m, 1H), 2.88 - 2.85(m, 1H), 2.17(s, 3H), 1.80(d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.51 - 1.44(m, 4H). LCMS 정확한 질량 계산값 455.18, 실측값 *m/z* 456.1[M+H]⁺. HPLC 순도: 99.47%, 키랄 HPLC 순도: 99.68%.

[0821]

하기 실시예는 일부 화합물의 제조를 예시한다:

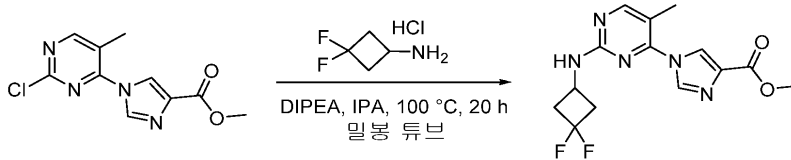
[0822]

실시예 23: (*S*)-*N*-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(화합물 #259)



[0823]

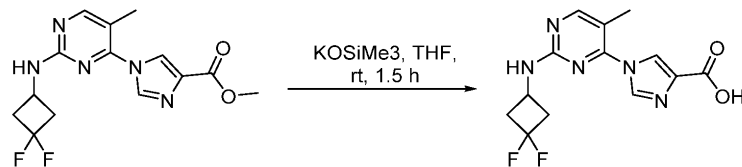
[0824] 단계 1: 메틸 1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트



[0825]

[0826] 이소프로판올(60 mL) 중 메틸 1-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(10.0 g, 39.59 mmol)의 교반 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(28.36 mL) 및 3,3-디플루오로사이클로부탄아민 하이드로클로라이드(6.81 g, 47.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 h 동안 100°C에서 밀봉 튜브에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC(디클로로메탄 중 5% 메탄올)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고 형성된 결정을 여과하고 감압 하에 건조하여 화합물 메틸 1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트를 회백색 고체(23.0 g, 89%)로 산출하였다. LCMS 정확한 질량 계산값 323.12, 실측값 m/z 324.2[M+H]⁺.

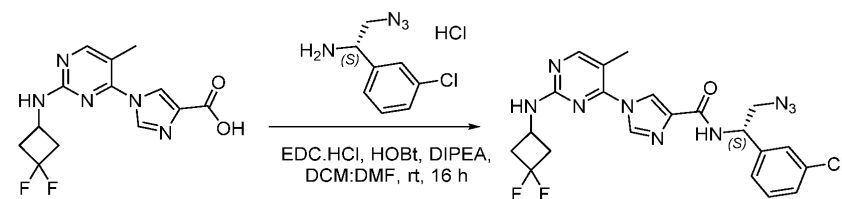
[0827] 단계 2: 1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실산



[0828]

[0829] THF(1.0 L) 중 메틸 1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(30.5 g, 94.3 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 칼륨 트리메틸 실라놀레이트(48.38 g, 377.4 mmol)를 첨가한 후, 생성 반응 혼합물을 기계적 교반장치를 이용하여 1.5 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC(디클로로메탄 중 5% 메탄올)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물(1.0 L)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 200 mL)로 세척하였다. 수성상을 진한 HCl의 점차적 첨가에 의해 pH 약 3~4로 조정하고, 혼합물을 디클로로메탄 중 10% 메탄올(8 × 1.5 L)로 추출하였다. 조합 유기층을 감압 하에 농축하여 1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실산을 회백색 고체(27.0 g, 93%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.50(br s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.88(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.17(t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.98 - 2.88(m, 2H), 2.68 - 2.57(m, 2H), 2.18(s, 3H). LCMS 정확한 질량 계산값 309.10, 실측값 m/z 310.1[M+H]⁺.

[0830] 단계 3: (S)-*N*-(2-아지도-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드

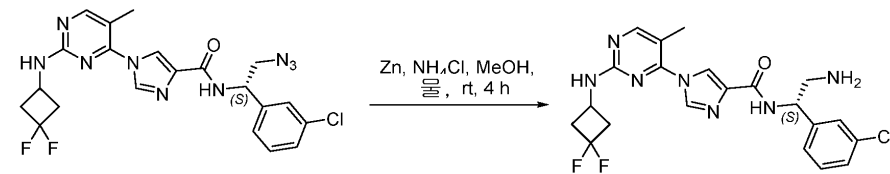


[0831]

[0832] 디클로로메탄:*N,N*-디메틸포름아마이드(150 mL:50 mL) 중 1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피

리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복실산(5.5 g, 17.79 mmol)의 교반 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(15.49 mL, 88.98 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보다이미드(6.82 g, 35.54 mmol), 하이드록시벤조트리아졸(1.399 g, 88.99 mmol), 및 (S)-2-아지도-1-(3-클로로페닐)에탄아민 하이드로클로라이드(4.950 g, 19.41 mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC(디클로로메탄 중 5% 메탄올)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물(500 mL)에 이어 포화 나트륨 바이카보네이트 용액(50 mL)의 첨가로 킨칭한 후, 에틸 아세테이트(3 × 250 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 3% 메탄올로 용출하며 60~120메쉬 실리카 겔을 이용하여 구배 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수집한 분획을 감압 하에 농축하여 (S)-*N*-(2-아지도-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드를 노란색 고무상 오일(6.0 g, 69%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.87(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.86(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.42(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.28(m, 2H), 5.25(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.17(t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.86(t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.65 - 3.60(m, 1H), 2.95 - 2.90(m, 2H), 2.67 - 2.60(m, 2H), 2.20(s, 3H). LCMS 정확한 질량 계산값 487.14, 실측값 *m/z* 488.1[M+H]⁺.

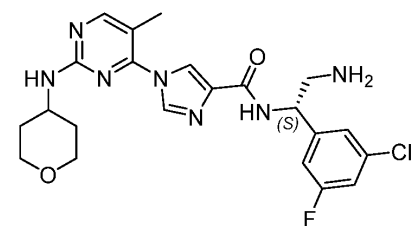
[0833] 단계 4: (S)-*N*-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로 사이클로 부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드



[0834]

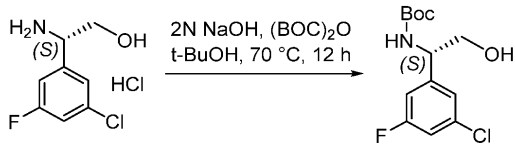
[0835] 메탄올(100 mL) 중 (S)-*N*-(2-아지도-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸 피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(6.0 g, 12.30 mmol)의 교반 용액에 물(25 mL) 중 아연 분진(6.43 g, 98.38 mmol) 및 암모늄 클로라이드(5.35 g, 98.38 mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 4 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC(디클로로메탄 중 5% 메탄올)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 암모니아 용액(50 mL)으로 킨칭하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 디클로로메탄 중 5% 메탄올(25 mL)로 세척하고, 유기층을 분리하였다. 수성층을 디클로로메탄 중 5% 메탄올(3 × 80 mL)로 추출하고, 조합한 유기층을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 8% (메탄올/이소프로필아민)으로 용출하며 60~120메쉬 실리카 겔을 이용하여 구배 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 수집하고 감압 하에 농축하여, (S)-*N*-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드를 흰색 고체(4.1 g, 72%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.54(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.86(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.35 - 7.25(m, 3H), 4.93 - 4.88(m, 1H), 4.17(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.90 - 2.84(m, 4H), 2.68 - 2.55(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.54(br s, 2H). LCMS 정확한 질량 계산값 461.15, 실측값 *m/z* 462.1[M+H]⁺. HPLC 순도: 99.98%, 키랄 HPLC: 99.97%, mp 104.3°C.

[0836] 실시예 24: (S)-*N*-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-카복사마이드(화합물 #275)



[0837]

[0838] 단계 1: (S)-tert-부틸 (1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)카바메이트



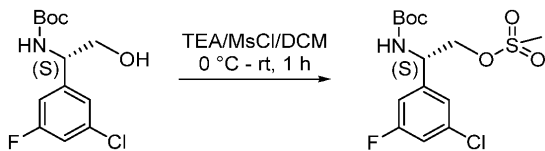
[0839]

[0840]

t-부탄올(100 mL) 중 (S)-2-아미노-2-(3-클로로-5-플루오로페닐)에탄올 하이드로클로라이드(10 g, 44.44 mmol)의 교반 용액에 2 N NaOH(2.22 g, 55.55 mmol, 111 mL 수중) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(13.56 g, 62.22 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 12 h 동안 70°C에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 이어서 반응을 물(2 × 100 mL)로 켄칭하고 에틸 아세테이트(2 × 100 mL)로 추출하고, 조합한 유기층을 물(30 mL)에 이어 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 13 g의 조정제 산물을 제공하였다. 조정제 산물을 유사한 방식으로 제조한 2개의 추가 조정제 산물 배치와 조합하고, 조합한 물질을 용출액으로 n-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 (1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)카바메이트를 회백색 고체(94% 수율)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.26 - 7.23(m, 2H), 7.20(s, 1H), 7.11(d, J = 8 Hz, 1H), 4.83(t, J = 4 Hz, 1 H), 4.52 - 4.50(m, 1H), 3.50 - 3.43(m, 2H), 1.34(s, 9H). LC-MS 정확한 질량 계산값 289.74, 실측값 m/z 190.0[M+H-Boc]⁺.

[0841]

단계 2: (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸메탄설포네이트



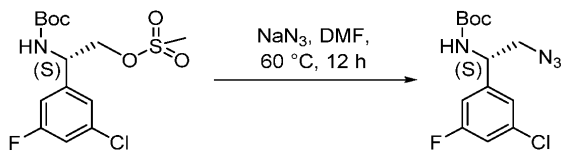
[0842]

[0843]

디클로로메탄(100 mL) 중 (S)-tert-부틸 (1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)카바메이트(12 g, 41.52 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 트리에틸아민(6.93 mL, 49.83 mmol)을 첨가하고 혼합물을 0°C에서 10 min 동안 교반하였다. 이어서 메탄 설포닐 클로라이드(3.73 mL, 45.674 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응을 물(100 mL)로 켄칭하고 디클로로메탄(3 × 100 mL)으로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 암모늄 클로라이드 용액(100 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸 메탄설포네이트(15.25 g)를 밝은 노란색 고체로 산출하고, 이를 다음 단계를 위해 추가 정제 없이 이용하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.29(d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.19(m, 2H), 3.15(s, 3H), 1.36(s, 9H). LC-MS 정확한 질량 계산값 367.07, 실측값 m/z 268.0[M+H-Boc]⁺.

[0844]

단계 3: (S)-tert-부틸 (2-아지도-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)카바메이트



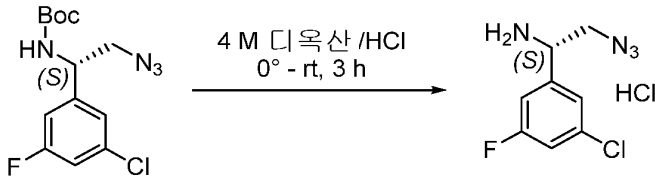
[0845]

[0846]

N,N-디메틸포름아마이드(100 mL) 중 (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸 메탄설포네이트(15.25 g, 41.55 mmol)의 교반 용액에 실온에서 나트륨 아자이드(5.4 g, 83.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12 h 동안 60°C에서 가열하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 물(100 mL)에 이어 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조정제 산물을 유사한 방식으로 제조한 2개의 추가 조정제 산물 배치와 조합하고, 조합한 물질을

용출액으로 n-헥산 중 에틸 아세테이트를 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 (2-아지도-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)카바메이트를 회백색 고체(83% 수율)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.66(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31(bs, 2H), 7.21(d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.77- 4.75(m, 1H), 4.44(d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.36(s, 9H). LC-MS 정확한 질량 계산값 314.09, 실측값 m/z 259[M+H]⁺.

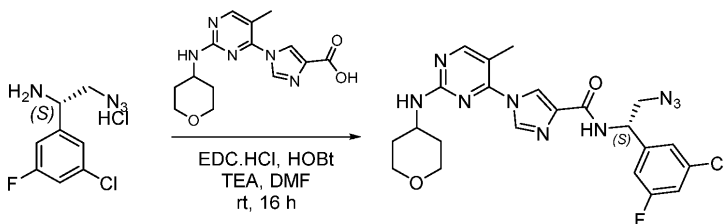
[0847] 단계 4: (S)-2-아지도-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에탄아민 하이드로클로라이드



[0848]

[0849] 1,4-디옥산(100 mL) 중 (S)-tert-부틸 (2-아지도-1-(3-클로로-5-플루오로 페닐)에틸)카바메이트(10 g, 31.85 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 1,4-디옥산 중 4 M HCl(100 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 3 h 동안 실온에서 교반하였다. 과량의 용매를 감압 하에 증발시켜 고체 잔류물을 수득하였다. 고체를 헨탄(2 × 50 mL)으로 세척하고 건조하여 (S)-2-아지도-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에탄아민 하이드로클로라이드(7.87 g, 98.8%)를 회백색 고체로 얻었다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.94(br s, 3H), 7.56(s, 1H), 7.49(d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.55(t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.81(m, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 214.04, 실측값 m/z 215.1[M+H]⁺.

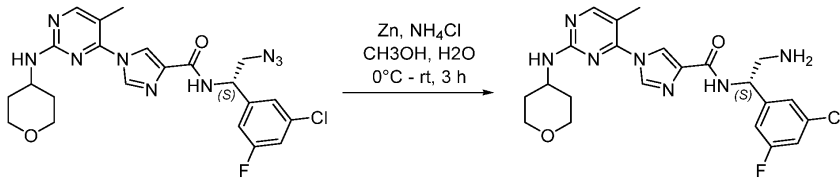
[0850] 단계 5: (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드



[0851]

[0852] N,N'-디메틸포름아마이드(120 mL) 중 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실산(12.2 g, 40.26 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민(16.8 mL, 120.79 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(15.44 g, 80.53 mmol), 하이드록시벤조트리아졸(3.08 g, 20.13 mmol) 및 (S)-2-아지도-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에탄아민 하이드로클로라이드(8.01 g, 32.21 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성 혼합물을 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC(디클로로메탄 중 8% 메탄올)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물(2 × 100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 × 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 암모늄 클로라이드 용액(1 × 200 mL)에 이어 포화 나트륨 바이카보네이트 용액(1 × 200 mL) 및 염수(1 × 50 mL)로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 원하는 조정제 산물을 얻었다. 조정제 산물을 유사한 방식으로 제조한 2개의 추가 조정제 산물 배치와 조합하고, 조합한 물질을 용출액으로 디클로로메탄 중 메탄올을 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드(69%)를 회백색 고체로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.90(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.34 - 7.31(m, 3H), 5.29 - 5.23(m, 1H), 3.86(br s, 1H), 3.85 - 3.84(m, 3H), 3.66 - 3.62(m, 1H), 3.36(t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.17(s, 3H), 1.80(d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.51 - 1.44(m, 2H). LCMS 정확한 질량 계산값 499.16, 실측값 m/z 500.1[M+H]⁺.

[0853] 단계 6: (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드



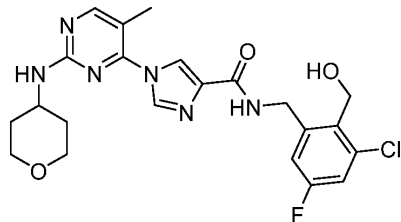
[0854]

[0855]

메탄올(100 mL) 중 (S)-N-(2-아지도-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드(9.0 g, 18.04 mmol)의 교반 용액에 아연 분진(5.89 g, 90.18 mmol)에 이어, 물(20 mL) 중 암모늄 클로라이드(4.823 g, 90.18 mmol)를 0°C에서 첨가한 후, 혼합물을 3 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC(디클로로메탄 중 8% 메탄올)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 포화 나트륨 바이카보네이트 용액(100 mL) 및 메탄올(100 mL)로 켄칭한 후, 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여액을 증발시키고 50 mL 나트륨 바이카보네이트로 희석하고, DCM(3 × 100 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 증발시켜 조정제 산물을 얻었다. 조정제 산물을 유사한 방식으로 제조한 2개의 추가 조정제 산물 배치와 조합하고, 조합한 물질을 용출액으로 0.1% 이소프로필아민을 함유하는 디클로로메탄 중 메탄올을 이용하여 구배 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드(18.5 g, 55%)를 회백색 고체로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58(d, J = 8 Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.35(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.25(m, 2H), 7.19(d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.93 - 4.90(m, 1H), 3.90(br s, 1H), 3.83(d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.36(t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.95(m, 1H), 2.91 - 2.88(m, 1H), 2.17(s, 3H), 1.98 - 1.9(br s, 2H), 1.80(d, J = 12 Hz, 2H), 1.50 - 1.46(m, 2H), LCMS 정확한 질량 계산값 473.17, 실측값 m/z 474.2[M+H]⁺. HPLC 순도: 99.79%, 키랄 HPLC 순도: 99.92%.

[0856]

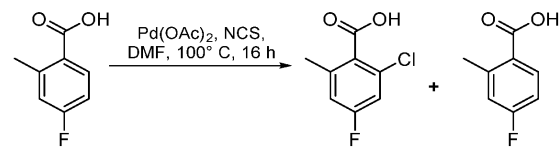
실시예 25: N-(3-클로로-5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드(화합물 #297)



[0857]

[0858]

단계 1: 2-클로로-4-플루오로-6-메틸벤조산

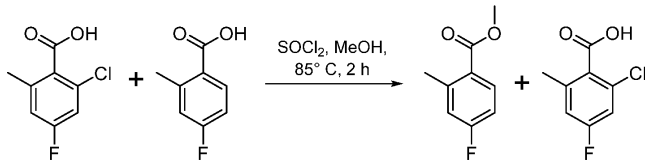


[0859]

[0860]

N,N-디메틸-포름아마이드(20 mL) 중 4-플루오로-2-메틸벤조산(5.0 g, 32.46 mmol)의 교반 용액에 팔라듐 아세트레이트(1.74 g, 2.59 mmol), 및 N-클로로숙신이미드(6.4 g, 48.70 mmol)를 첨가한 후 혼합물을 16 h 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 포화 나트륨 티오설페이트 용액(200 mL)으로 희석하고, 에틸 아세트레이트(2 × 500 mL)로 추출하고, 조합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하고, 진공 하에 건조하여 2-클로로-4-플루오로-6-메틸벤조산 및 4-플루오로-6-메틸벤조산의 혼합물을 갈색 고체(5 g, 조정제 산물 혼합물)로 산출하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 이용하였다. 2-클로로-4-플루오로-6-메틸벤조산에 대한 LC-MS 정확한 질량 계산값 188.0, 실측값 m/z 189.1[M+H]⁺.

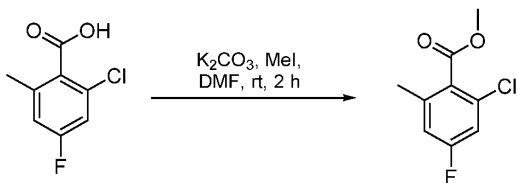
[0861] 단계 2: 2-클로로-4-플루오로-6-메틸벤조산



[0862]

[0863] 메탄올(100 mL) 중 2-클로로-4-플루오로-6-메틸벤조산 및 4-플루오로-6-메틸벤조산(5 g)의 교반 용액에 티오닐 클로라이드(11.6 mL, 159.5 mmol)를 0°C에서 천천히 적가한 후, 반응 혼합물을 2 h 동안 85°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 포화 나트륨 바이카보네이트 용액(100 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 300 mL)로 추출한 후 진한 HCl의 첨가에 의해 pH 약 6~7로 조정하고, 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트(2 × 300 mL)로 추출하고, 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하여 2-클로로-4-플루오로-6-메틸벤조산을 갈색 고체(2 g)로 산출하고, 이를 추가 정제 없이 이용하였다. LC-MS 정확한 질량 계산값 188.0, 실측값 m/z 189.0[M+H]⁺.

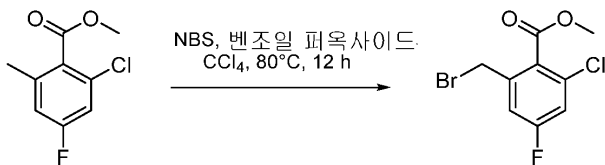
[0864] 단계 3: 메틸 2-클로로-4-플루오로-6-메틸벤조에이트



[0865]

[0866] *N,N*-디메틸-포름아마이드(15 mL) 중 2-클로로-4-플루오로-6-메틸벤조산(2 g, 10.63 mmol)의 교반 용액에 칼륨 카보네이트(2.9 g, 21.27 mmol) 및 메틸 요오다이드(3.3 mL, 53.19 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 100 mL)로 추출하고, 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에 농축하여 메틸 2-클로로-4-플루오로-6-메틸벤조에이트를 무색 오일(2 g)로 산출하고, 이를 추가 정제 없이 이용하였다. LC-MS 정확한 질량 계산값 202.02, 실측값 m/z 203.0[M+H]⁺.

[0867] 단계 4: 메틸 2-(브로모메틸)-6-클로로-4-플루오로벤조에이트



[0868]

[0869] 사염화탄소(5 mL) 중 메틸 2-클로로-4-플루오로-6-메틸벤조에이트(2 g, 9.9 mmol)의 교반 용액에 *N*-브로모숙신 이미드(1.9 g, 10.8 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(0.239 g, 0.99 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 80°C에서 12 h 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 1% 나트륨 하이드록사이드 용액(50 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 × 200 mL)로 추출하고, 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에 농축하여 메틸 2-(브로모메틸)-6-클로로-4-플루오로벤조에이트를 갈색 액체(2 g, 조정제 산물)로 산출하였다. LC-MS 정확한 질량 계산값 279.93, 실측값 m/z 281.0[M+H]⁺.

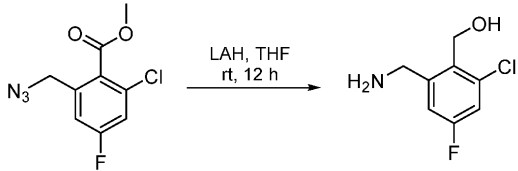
[0870] 단계 5: 메틸 2-(아지도메틸)-6-클로로-4-플루오로벤조에이트



[0871]

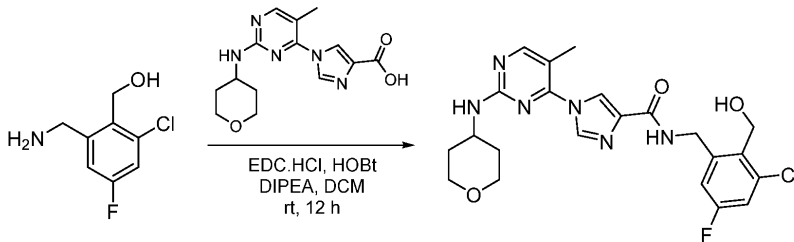
[0872] N,N-디메틸포름아마이드(10 mL) 중 메틸 2-(브로모메틸)-6-클로로-4-플루오로벤조에이트(2 g, 7.16 mmol)의 교반 용액에 나트륨 아자이드(0.931 g, 14.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성 혼합물을 70℃에서 6 h 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 빙냉수(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 메틸 2-(아지도메틸)-6-클로로-4-플루오로벤조에이트를 갈색 고체(1.5 g, 조정제 산물)로 산출하였다. [M-N₂+H₃]⁺에 대한 LC-MS 정확한 질량 계산값 243.02, 실측값 m/z 218.0.

[0873] 단계 6: (2-(아미노메틸)-6-클로로-4-플루오로페닐)메탄올



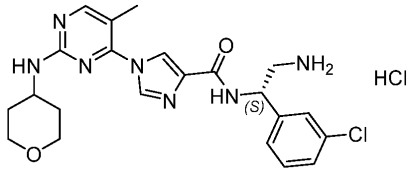
[0874] THF(10 mL) 중 메틸 2-(아지도메틸)-6-클로로-4-플루오로벤조에이트(0.2 g, 0.823 mmol)의 교반 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.108 g, 3.29 mmol)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 12 h 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 빙냉수(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 × 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 (2-(아미노메틸)-6-클로로-4-플루오로페닐)메탄올(0.2 g, 조정제 산물)을 산출하였다. LC-MS 정확한 질량 계산값 189.04, 실측값 m/z 190.1[M+H]⁺.

[0876] 단계 7: N-(3-클로로-5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드



[0877] 디클로로메탄(10 mL) 중 1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실산(0.1 g, 0.33 mmol)의 교반 용액에 (2-(아미노메틸)-6-클로로-4-플루오로페닐)메탄올(0.093 g, 0.495 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.16 mL, 0.9 mmol), 이어서 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(0.075 g, 0.396 mmol) 및 하이드록시-벤조트리아졸(0.06 g, 0.396 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 12 h 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 빙냉수(50 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(2 × 200 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로 디클로로메탄 중 메탄올을 이용하여 Biotage Isolera 시스템을 이용하여 정제하여 N-(3-클로로-5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드를 희백색 고체(0.015 g, 9.5%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.73(t, 1H), 8.33(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.35(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.28(m, 1H), 7.10 - 7.07(m, 1H), 5.22(t, 1H), 4.71(d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.60(d, J = 6 Hz, 2H), 3.89(s, 1H), 3.83(d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.39 - 3.32(m, 2H), 2.17(s, 3H), 1.82(t, 2H), 1.53 - 1.44(m, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 474.16, 실측값 m/z 475.1[M+H]⁺. HPLC 순도 98.2%.

[0879] 실시예 26: (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드 염(화합물 #298)



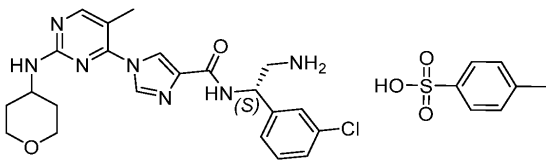
[0880]

[0881]

1,4-디옥산(10 mL) 중 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드(0.1 g, 0.21 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 4 M HCl(0.05 mL, 0.22 mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조하여 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드 염을 회백색 고체(0.1 g, 93%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.90(d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.97(br s, 3H), 7.51(s, 1H), 7.42 - 7.37(m, 4H), 5.32(d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.83(d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.38 - 3.35(m, 2H), 3.31 - 3.23(m, 2H), 2.16(s, 3H), 1.80(d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.49(t, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 455.18, 실측값 m/z 456.2 for [M+H]⁺. HPLC 순도 98.79%, 용융점: 193 ~ 195°C.

[0882]

실시예 27: (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 p-톨루엔설포산 염(화합물 #299)



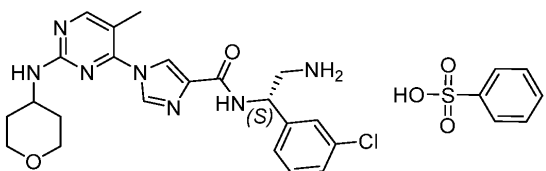
[0883]

[0884]

1,4-디옥산(6 mL) 중 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드(0.1 g, 0.21 mmol)의 용액에 p-톨루엔설포산 1수화물(0.041 g, 0.22 mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조하여 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 p-톨루엔설포산을 회백색 고체(0.104 g, 74%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.81(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.46(t, 2H), 7.41 - 7.35(m, 4H), 7.09 - 7.07(br s, 3H), 5.24(d, J = 4 Hz, 1H), 3.85 - 3.82(m, 3H), 3.38 - 3.27(m, 3H), 3.18 - 3.13(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.16(s, 2H), 1.80(d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44(m, 2H). [M+H]⁺에 대한 LC-MS 정확한 질량 계산값 455.18, 실측값 m/z 456.2. HPLC 순도 99.32%.

[0885]

실시예 28: (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 벤젠설포산 염(화합물 #300)



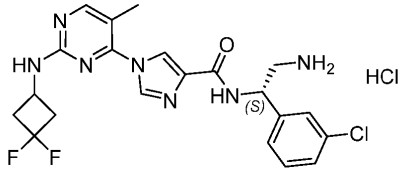
[0886]

[0887]

1,4-디옥산(360 mL) 중 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드(6 g, 13.18 mmol)의 용액에 벤젠설포산(2.08 g, 13.18 mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조하여 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 벤젠설포산 염을 회백색 고체(6 g, 74%)로 산출하였다. 용융점: 141~142.5°C. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.89(d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.29(s,

1H), 8.12(s, 1H), 7.91(br s, 3H), 7.58(d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.42 - 7.35(m, 4H), 7.28(d, $J = 6$ Hz, 3H), 5.34 - 5.31(m, 1H), 3.85 - 3.82(m, 3H), 3.41 - 3.32(m, 3H), 3.28(s, 1H), 2.16(s, 3H), 1.80(d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.49(t, 2H). $[M+H]^+$ 에 대한 LC-MS 정확한 질량 계산값 455.18, 실측값 m/z 456.2. HPLC 순도 98.63%.

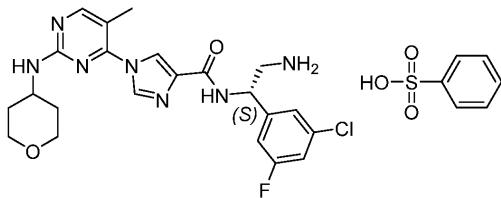
[0888] 실시예 29: (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드 염(화합물 #301)



[0889]

[0890] 1,4-디옥산(20 mL) 중 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드(1 g, 2.16 mmol)의 교반 용액에 디옥산 중 4 M HCl(0.54 mL, 2.16 mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조하여 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드 염을 회백색 고체(1 g, 93%)로 산출하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.90(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.88(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.62(br s, 3H), 7.50(s, 1H), 7.38 - 7.35(m, 3H), 5.29(d, $J = 4$ Hz, 1H), 4.16(s, 1H), 3.39 - 3.28(m, 1H), 3.18 - 3.14(m, 1H), 2.92(t, 2H), 2.61(t, 2H), 2.19(s, 3H). $[M+H]^+$ 에 대한 LC-MS 정확한 질량 계산값 461.15, 실측값 m/z 462.1. HPLC 순도 99.81%, 용융점: 213~216°C.

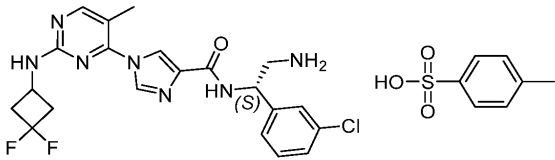
[0891] 실시예 30: (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 벤젠설폰산 염(화합물 #302)



[0892]

[0893] 1,4-디옥산(10 mL) 중 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드(0.2 g, 0.422 mmol)의 교반 용액에 벤젠설폰산(0.066 g, 0.422 mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조하여 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드벤젠설폰산 염을 회백색 고체(0.22 g, 83%)로 산출하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.92(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.83(br s, 3H), 7.57(d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.37(s, 3H), 7.28(d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 5.32(d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.83(d, $J = 11.6$ Hz, 3H), 3.41 - 3.27(m, 3H), 3.18 - 3.14(m, 1H), 2.16(s, 3H), 1.80(d, $J = 12$ Hz, 2H), 1.52 - 1.44(m, 2H). LC-MS 정확한 질량 계산값 473.17, 실측값 m/z 474.2 $[M+H]^+$. HPLC 순도 99.85%, 용융점: 161~162°C.

[0894] 실시예 31: (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 p-톨루엔설폰산 염(화합물 #303)



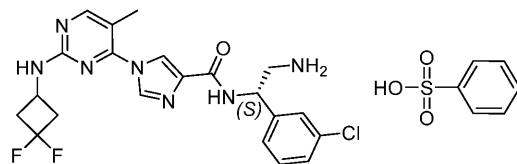
[0895]

[0896]

1,4-디옥산(6 mL) 중 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)-아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드(0.1 g, 2.16 mmol)의 교반 용액에 p-톨루엔설펜산 1수화물(0.041 g, 2.16 mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조하여 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 p-톨루엔설펜산 염을 희백색 고체(0.11 g, 78%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.88(d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.87(d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.75(br s, 3H), 7.51(s, 1H), 7.46 - 7.42(m, 2H), 7.40 - 7.35(m, 3H), 7.08(d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.31(d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.16(s, 1H), 3.40 - 3.27(m, 1H), 3.24 - 3.19(m, 1H), 2.92(t, 2H), 2.61(t, 2H), 2.26(s, 3H), 2.19(s, 3H). [M+H]⁺에 대한 LC-MS 정확한 질량 계산값 461.15, 실측값 m/z 462.1. HPLC 순도 98.11%, 용융점: 150-151°C.

[0897]

실시예 32: (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 벤젠설펜산 염(화합물 #304)



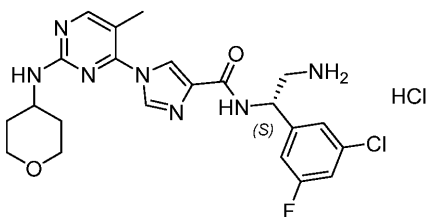
[0898]

[0899]

1,4-디옥산(12 mL) 중 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드(0.25 g, 0.541 mmol)의 교반 용액에 벤젠설펜산(0.085 g, 0.541 mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조하여 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 벤젠설펜산 염을 희백색 고체(0.28 g, 83%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.88(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.87(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72(br s, 3H), 7.57(d, J = 6 Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.42 - 7.37(m, 3H), 7.28(d, J = 6.4 Hz, 3H), 5.31(d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.16(s, 1H), 3.39 - 3.27(m, 1H), 3.23(d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.92(t, 2H), 2.63(d, J = 12 Hz, 2H), 2.19(s, 3H). [M+H]⁺에 대한 LC-MS 정확한 질량 계산값 461.15, 실측값 m/z 462.1. HPLC 순도 99.82%, 용융점: 155 ~ 156°C.

[0900]

실시예 33: (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드 염(화합물 #305)



[0901]

[0902]

1,4-디옥산(3 mL) 중 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드(0.05 g, 0.105 mmol)의 교반 용액에 디옥산 중 4 M HCl(0.02 mL, 0.105 mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조하여 (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에

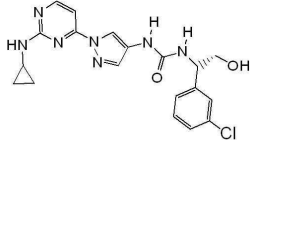
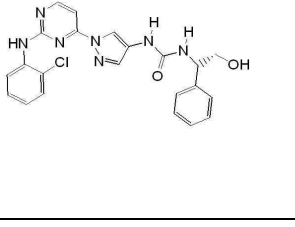
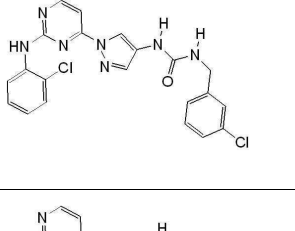
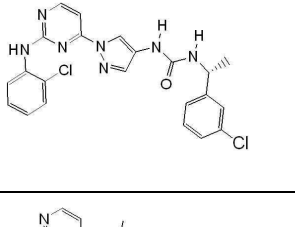
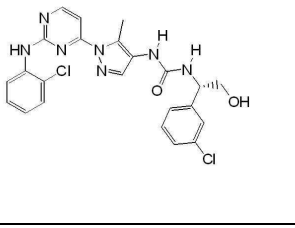
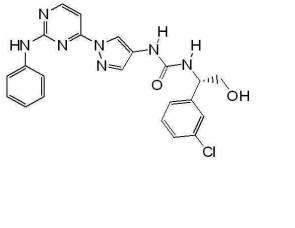
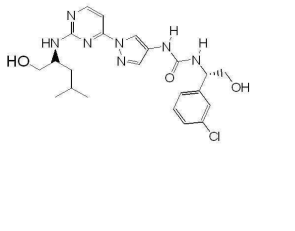
틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드 염을 회백색 고체(0.05 g, 94%)로 산출하였다. ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.95(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.00(br s, 3H), 7.37(br s, 3H), 7.28(d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.33(t, 1H), 3.85 - 3.82(m, 3H), 3.37 - 3.33(m, 3H), 3.25(t, 1H), 2.16(s, 3H), 1.80(d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44(m, 2H). [M+H]⁺에 대한 LC-MS 정확한 질량 계산값 473.17, 실측값 m/z 474.2. HPLC 순도 99.86%, 용융점: 210 ~ 211°C.

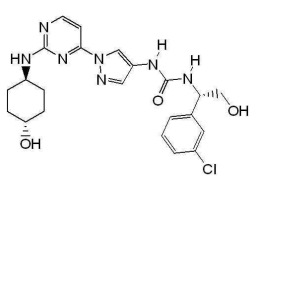
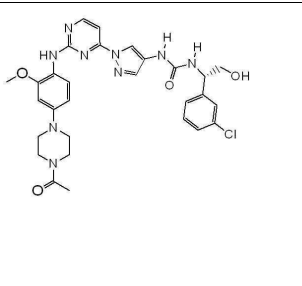
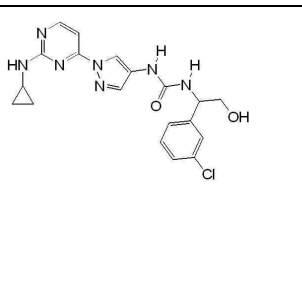
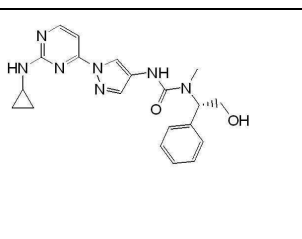
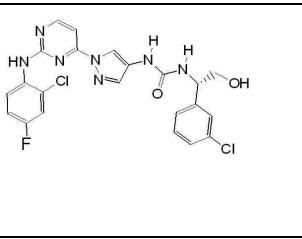
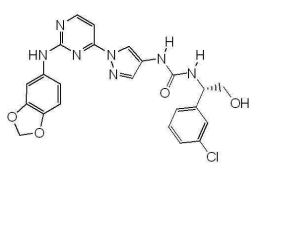
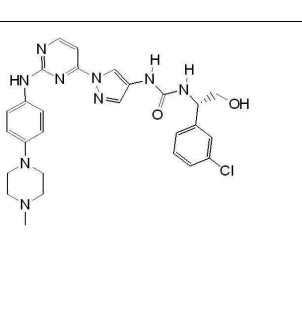
[0903] 하기 표 1은 상술된 반응식, 및 제조된 화합물의 특성규명에서 취득되고 이용된 데이터를 참조하여, 여기에서 확인된 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 이용된 합성 방법의 요약을 제공한다. 일부 경우, 이용된 합성 방법은 2개의 반응식 번호를 언급하며 표에 나타난 바와 같이, 2개의 상이한 방법의 조합이었다. 다른 소정 경우에 있어서, 이용된 방법은 반응식 번호로 언급되는 방법의 약간의 변형이었다; 이러한 변형은 당업자에게 자명할 것이다. 다른 소정 경우에 있어서, 합성 방법은 표에서 반응식 번호에 의해 나타난 바와 같았고, 당업자에게 널리 공지된 방법론을 이용하여 추가의 약간의 화학적 변형이 뒤따랐다.

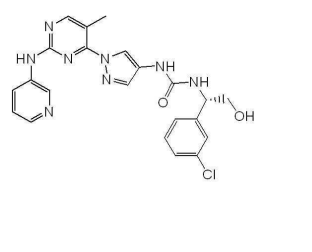
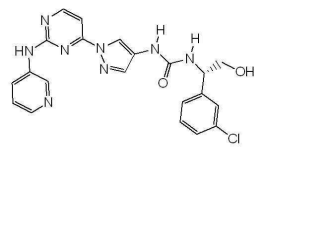
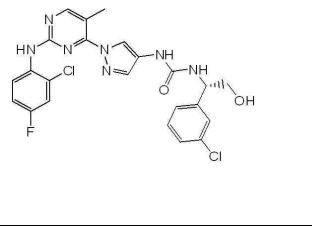
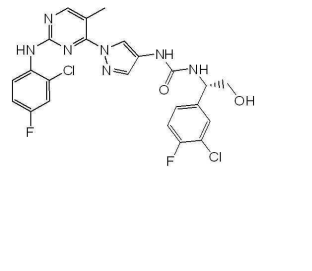
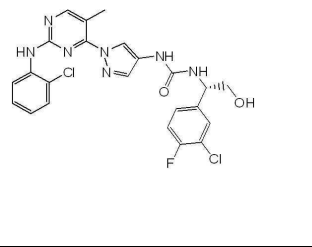
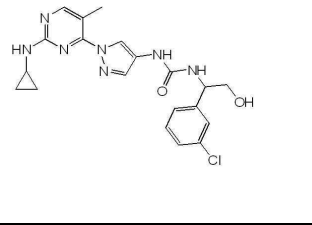
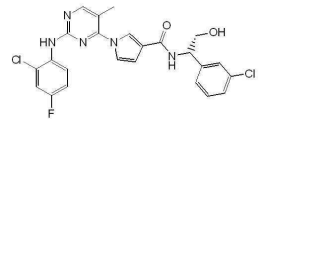
표 1

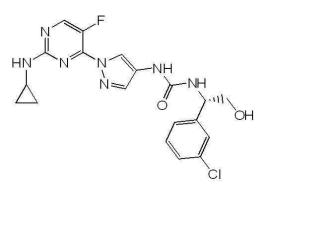
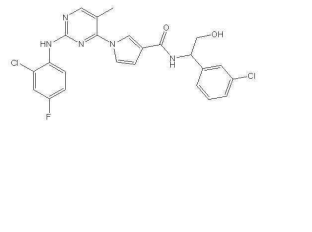
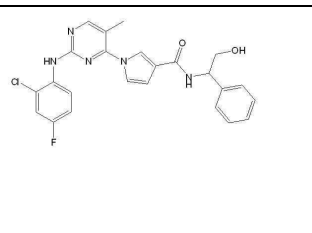
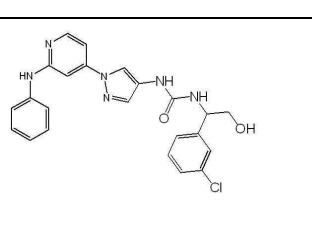
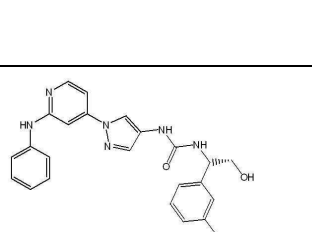
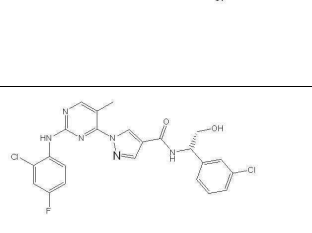
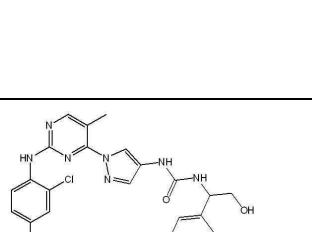
[0904]

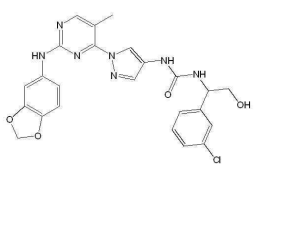
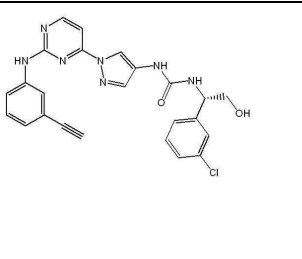
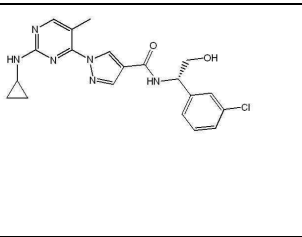
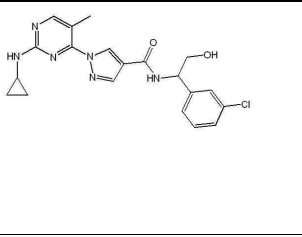
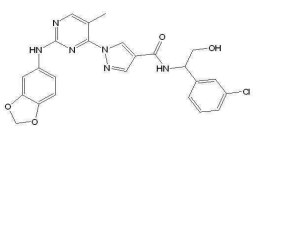
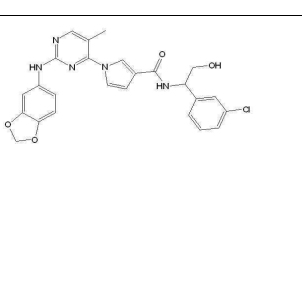
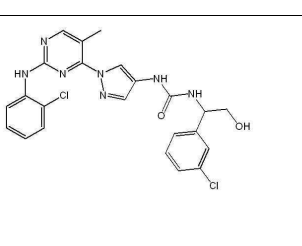
화합물 #	구조	명칭	NMR 데이터	반응식 #
1		(S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-((2-클로로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.99 Hz, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.59 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H)	1
2		(S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-((2-클로로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 4H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)	1
3		(S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-((사이클로프로필아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 4H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.73 - 4.71 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 2.67 - 2.66 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.63 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 0.44 (s, 2H)	1
4		(R)-1-(1-(2-((2-클로로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(2-하이드록시-1-페닐에틸)우레아	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.01 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 6.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.73 - 4.70 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 2H)	1
5		1-(1-(2-((2-클로로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(1-(3-클로로페닐)에틸)우레아	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.99 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.59 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 4H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.99 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 6.79 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.79 Hz, 3H), 1.2 (s, 1H)	1

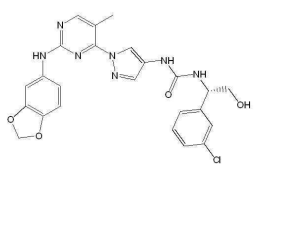
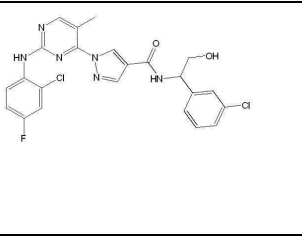
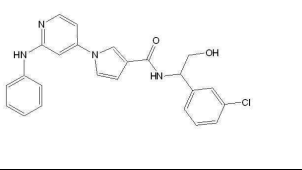
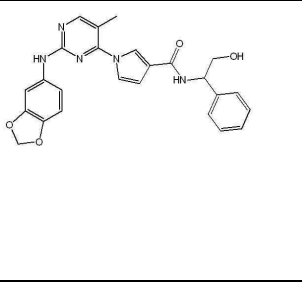
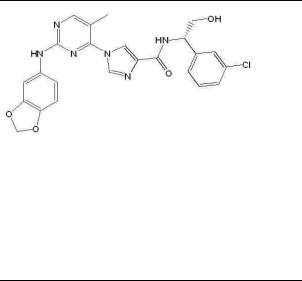
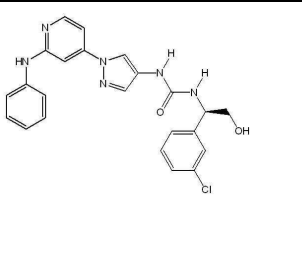
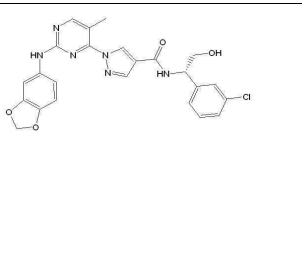
6		(S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(4-클로로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.015 - 4.94 (m, 1H), 4.73 - 4.71 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 2.73 - 2.72 (m, 1H), 0.67 - 0.66 (m, 2H), 0.47 (s, 2H)	1
7		(S)-1-(1-(2-((2-클로로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(2-하이드록시-1-페닐에틸)우레아	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.59 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 3.04 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.99 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.73 - 7.71 (m, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 2H)	1
9		1-(3-클로로벤질)-3-(1-(2-((2-클로로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.04 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 5H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 6.85 (br s, 1H), 4.28 (d, J = 5.6 Hz, 2H)	1
10		(R)-1-(1-(2-(2-클로로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(1-(3-클로로페닐)에틸)우레아	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 5H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	1
11		(S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-((2-클로로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)우레아	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.91 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 5H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.73 - 4.70 (m, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)	1
12		(S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(페닐아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.15 (m, 4H), 7.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.9 (br s, 1H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H)	1
13		1-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(((R)-1-하이드록시-4-메틸펜탄-2-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.63 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.73 - 4.72 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.39 - 1.36 (m, 2H), 0.88 - 0.86 (m, 6H)	2

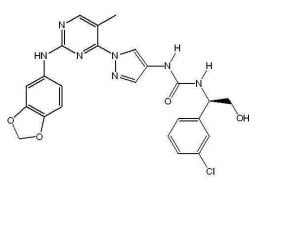
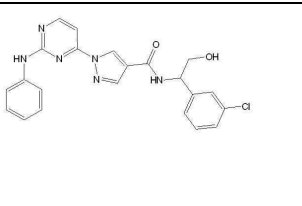
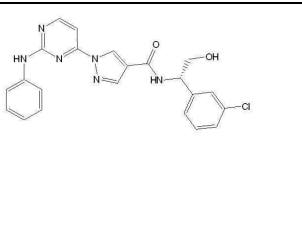
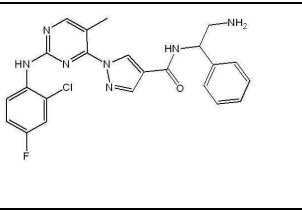
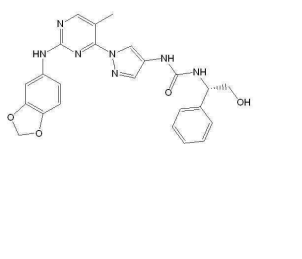
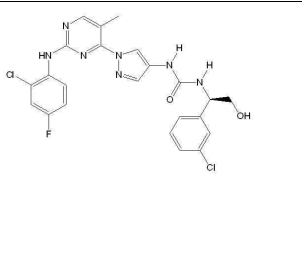
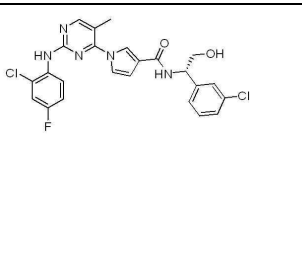
<p>14</p> 	<p>1-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.20 - 7.66 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 6.91 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.35 (m, 4H)</p>	<p>1</p>
<p>15</p> 	<p>(S)-1-(1-(2-((4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.65 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 7.05 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (br s, 6H), 3.10 (d, <i>J</i> = 24.8 Hz, 4H), 2.03 (s, 3H)</p>	<p>1</p>
<p>16</p> 	<p>1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.99 - 4.96 (m, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.74 - 2.72 (m, 1H), 0.68 - 0.66 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 0.46 (s, 2H)</p>	<p>1</p>
<p>18</p> 	<p>(S)-3-(1-(2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1-(2-하이드록시페닐에틸)-1-메틸우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.69 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 4H), 7.14 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.55 - 5.52 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 0.87 - 0.83 (m, 2H), 0.57 (br s, 2H)</p>	<p>2</p>
<p>20</p> 	<p>(S)-1-(1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, few drops MeOD): 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.87 - 4.84 (m, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 1H)</p>	<p>2</p>
<p>21</p> 	<p>(S)-1-(1-(2-(벤조[d][1,3]다옥솔-5-일아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.60 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.83 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.99 (t, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H)</p>	<p>1</p>
<p>22</p> 	<p>(S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.47 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 3H), 4.99 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.73 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.08 (br s, 3H), 2.31 (br s, 2H) (일부 지방족 양성자는 용매 신호와 병합됨)</p>	<p>1</p>

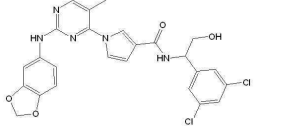
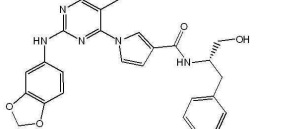
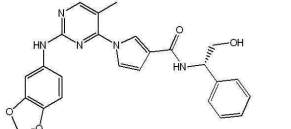
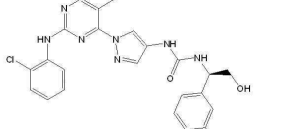
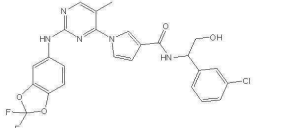
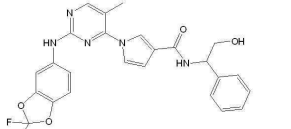
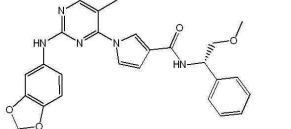
<p>23</p> 	<p>(S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(5-메틸-2-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.79 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 3H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.0 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)</p>	<p>2</p>
<p>24</p> 	<p>(S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.08 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 3H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H)</p>	<p>2</p>
<p>25</p> 	<p>(S)-1-(1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)</p>	<p>2</p>
<p>26</p> 	<p>(S)-1-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.32 - 7.31 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 - 4.71 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)</p>	<p>2</p>
<p>27</p> 	<p>(S)-1-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 6 Hz, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)</p>	<p>2</p>
<p>28</p> 	<p>1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(사이클로프로필아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 5H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.64 - 0.62 (m, 2H), 0.43 (br s, 2H)</p>	<p>2</p>
<p>29</p> 	<p>(S)-1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (br s, 1H), 3.65 - 3.64 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).</p>	<p>3</p>

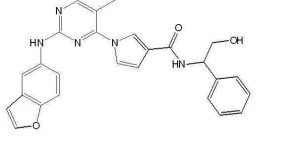
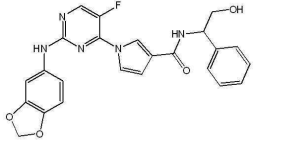
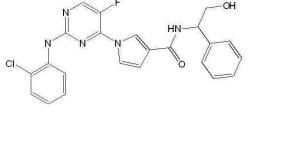
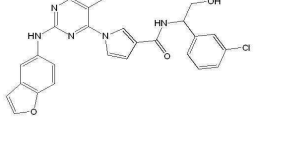
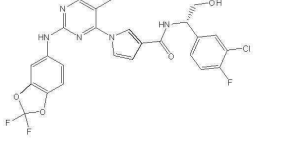
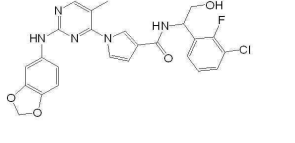
<p>30</p> 	<p>(S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(4-클로로프로필아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (br s, 2H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.60 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.34 (s, 1H), 0.65 (d, J = 6 Hz, 2H), 0.45 (s, 2H)</p>	<p>1</p>
<p>31</p> 	<p>1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>32</p> 	<p>1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>33</p> 	<p>1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(페닐아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 2H)</p>	<p>7, 1</p>
<p>34</p> 	<p>(S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(페닐아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 4.99 (br s, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 2H)</p>	<p>7, 1</p>
<p>35</p> 	<p>(S)-1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 - 7.766 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>36</p> 	<p>1-(1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.9 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.21 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)</p>	<p>2</p>

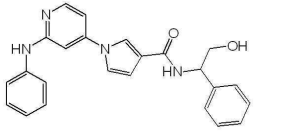
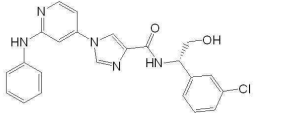
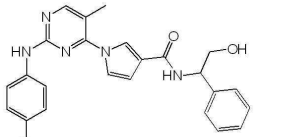
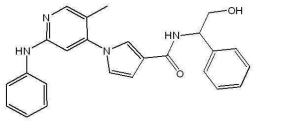
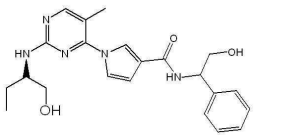
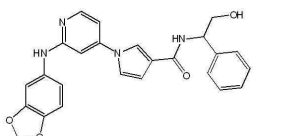
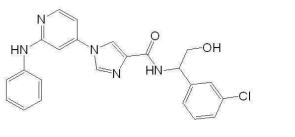
<p>37</p> 	<p>1-(1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)우레아</p>	<p>1HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.73 - 4.722 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)</p>	<p>2</p>
<p>38</p> 	<p>(S)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-((3-에틸닐페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아</p>	<p>1HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.85 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 5H), 7.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 2H)</p>	<p>2</p>
<p>39</p> 	<p>(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(사이클로프로필아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복사마이드</p>	<p>1HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.00 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.98 - 4.95 (m, 1H), 3.66 - 3.65 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.68 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 0.48 (d, J = 2.4 Hz, 2H)</p>	<p>3</p>
<p>40</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(사이클로프로필아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복사마이드</p>	<p>1HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 5.04 - 4.90 (m, 1H), 4.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.65 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.68 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 0.47 (br s, 2H)</p>	<p>3</p>
<p>41</p> 	<p>1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-카복사마이드</p>	<p>1HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.58 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.06 - 5.04 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.65 (br s, 2H), 2.40 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>42</p> 	<p>1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-3-카복사마이드</p>	<p>1HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.836.78 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.04 - 5.01 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>43</p> 	<p>1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(2-클로로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아</p>	<p>1HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.78 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 4H), 7.13 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)</p>	<p>2</p>

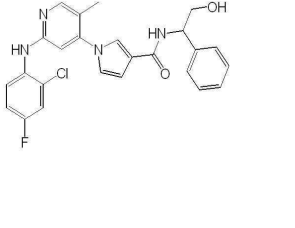
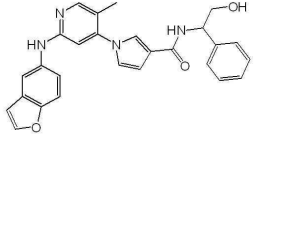
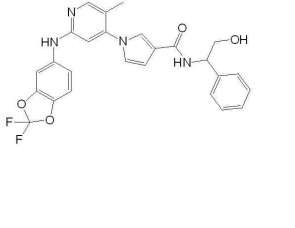
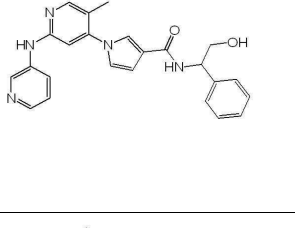
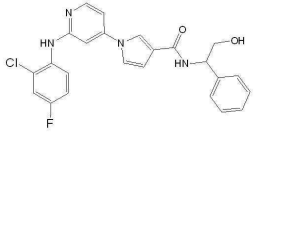
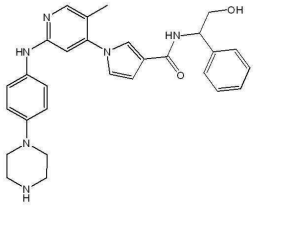
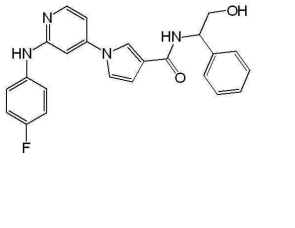
<p>44</p> 	<p>(S)-1-(1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-3-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)우레아</p>	<p>1HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 6.8 - 6.79 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.0 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)</p>	<p>2</p>
<p>45</p> 	<p>1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-카복사마이드</p>	<p>1HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.04 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.97 - 4.94 (m, 1H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>46</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>1HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.35 - 8.1 (m, 2H), 8.0 - 7.9 (m, 1H), 7.8 - 7.55 (m, 2H), 7.5 - 7.11 (m, 7H), 7.11 - 6.71 (m, 4H), 5.1 - 4.90 (m, 2H), 3.65 (br s, 2H)</p>	<p>7</p>
<p>47</p> 	<p>1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>1HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.37 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.86 (br s, 1H), 3.65 (br s, 2H), 2.29 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>48</p> 	<p>(S)-1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>1HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.65 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 3H), 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.03 (br s, 2H), 3.73 - 3.71 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)</p>	<p>6</p>
<p>49</p> 	<p>(R)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아</p>	<p>1HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.10 (m, 6H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 4.98 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H)</p>	<p>7, 1</p>
<p>50</p> 	<p>(S)-1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-카복사마이드</p>	<p>1HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.58 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.96 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (br s, 2H), 2.40 (s, 3H)</p>	<p>3</p>

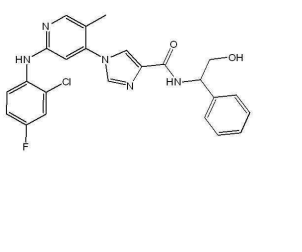
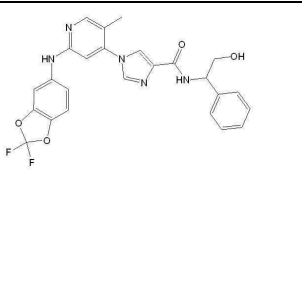
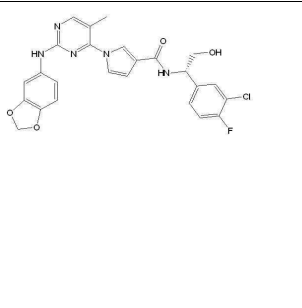
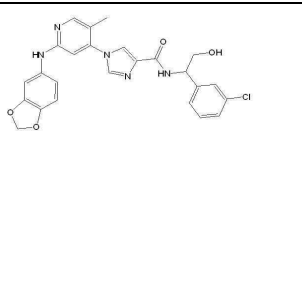
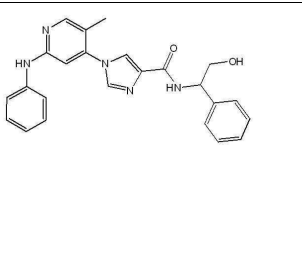
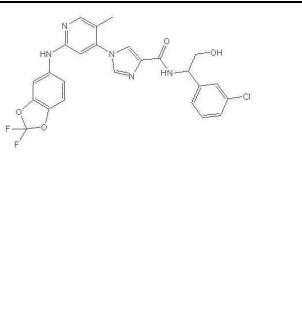
<p>51</p> 	<p>(R)-1-(1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 3H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.11 - 7.09 (m, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 4.99 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)</p>	<p>2</p>
<p>52</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(페닐아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.85 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 6H), 7.00 - 6.90 (m, 1H), 5.1 - 4.9 (m, 2H), 3.67 - 3.65 (m, 2H)</p>	<p>3</p>
<p>53</p> 	<p>(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(페닐아미노)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.85 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 6H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 5.05 - 5.02 (m, 1H), 4.98 (t, J = 2 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.2 Hz, 2H)</p>	<p>3</p>
<p>54</p> 	<p>N-(2-아미노-1-페닐에틸)-1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.04 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 4.93 - 4.90 (m, 1H), 2.85 - 2.83 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)</p>	<p>4</p>
<p>55</p> 	<p>(S)-1-(1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(2-하이드록시-1-페닐에틸)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.44 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 4H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 6.9 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.8 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)</p>	<p>2</p>
<p>56</p> 	<p>(R)-1-(1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.91 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 6.8 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 - 4.72 (m, 1H), 3.64 - 3.65 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)</p>	<p>2</p>
<p>57</p> 	<p>(S)-1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.47 - 7.19 (m, 7H), 6.75 (s, 1H), 5.03 - 5.01 (m, 1H), 3.64 (br s, 2H), 2.29 (s, 3H)</p>	<p>3</p>

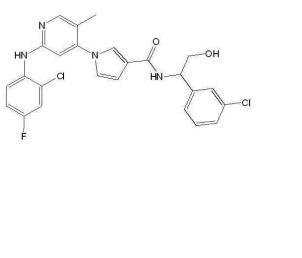
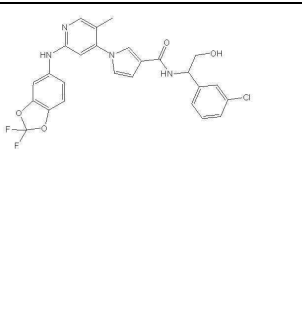
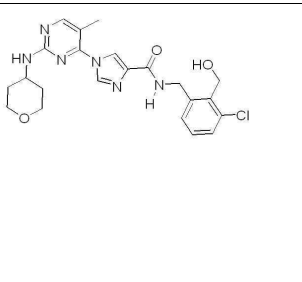
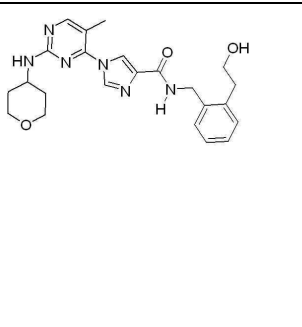
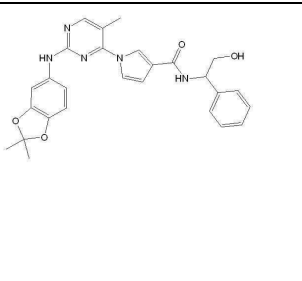
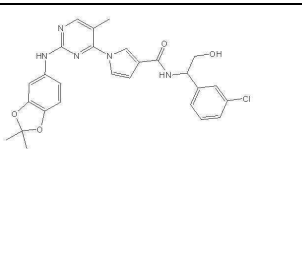
58		<p>1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3,5-디클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 5H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.04 - 4.98 (m, 2H), 3.66 - 3.65 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)</p>	3
59		<p>(S)-1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-하이드록시-3-페닐프로판-2-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.38 (m, 2H), 7.24 - 7.23 (m, 4H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.78 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.46 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.28 (s, 3H)</p>	3
60		<p>(S)-1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 6H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.81 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.04 - 4.98 (m, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)</p>	3
61		<p>(R)-1-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-3-(1-(2-(2-(2-클로로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)우레아</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 1H), 4.98 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)</p>	2
62		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.90 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 6.79 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 5.06 - 5.03 (m, 1H), 4.93 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)</p>	3
63		<p>1-(2-(2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.89 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 3H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.86 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)</p>	3
64		<p>(S)-1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-메톡시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 4H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 7.09 (m, 1H), 6.83 - 6.81 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.28 - 5.22 (m, 1H), 3.65 (t, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 3.56 - 3.54 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)</p>	3

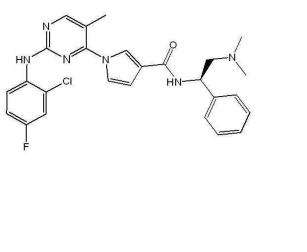
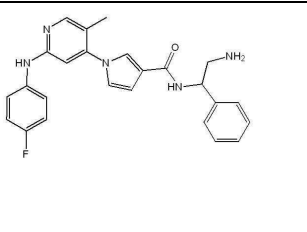
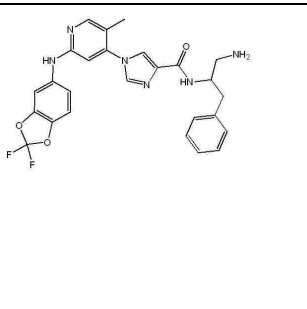
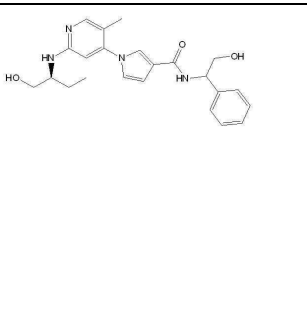
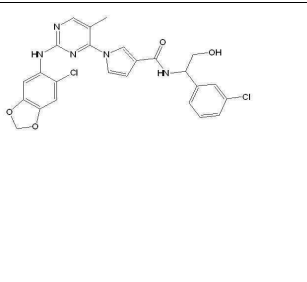
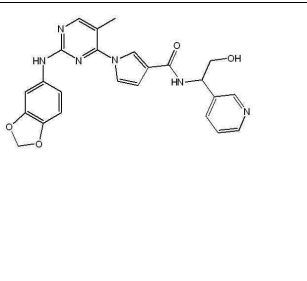
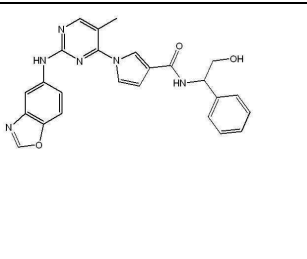
<p>65</p>		<p>1-(2-(벤조푸란-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 2H), 7.91 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>66</p>		<p>1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.67 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 5H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H)</p>	<p>3</p>
<p>67</p>		<p>1-(2-((2-클로로페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.35 - 7.34 (m, 3H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 6.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.86 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 2H).</p>	<p>3</p>
<p>68</p>		<p>1-(2-(벤조푸란-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 4H), 7.43 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.07 - 5.04 (m, 1H), 4.93 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>69</p>		<p>(S)-N-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.90 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 4H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.64 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>70</p>		<p>1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 4H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.33 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.66 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)</p>	<p>3</p>

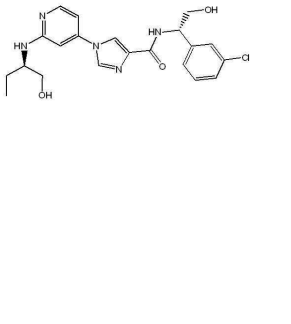
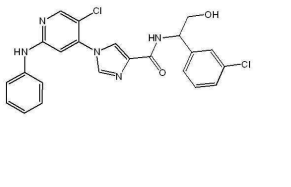
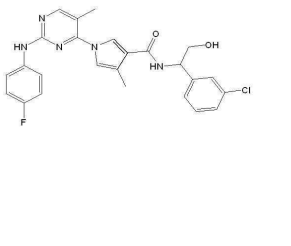
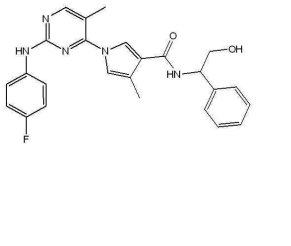
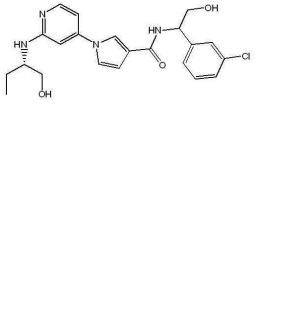
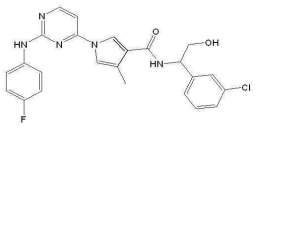
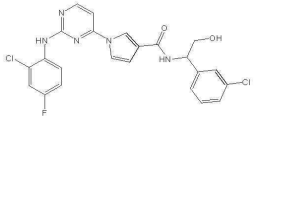
71		N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.18 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 7.04 - 7.03 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.06 (m, 2H)	7
72		(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 3H), 7.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H)	13
73		N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(5-메틸-2-((4-피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.43 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.65 (br s, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 8H), 2.29 (s, 3H)	3
74		N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(5-메틸-2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.04 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 5H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 6.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)	8
75		N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(2-(((S)-1-하이드록시부탄-2-일)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.23 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.03 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.32 (br s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.64 (br s, 2H), 1.45 - 1.41 (m, 1H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H)	3
76		1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)피리딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.19 (m, 2H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.84 - 6.77 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H)	7
77		N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 3H), 7.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H)	7

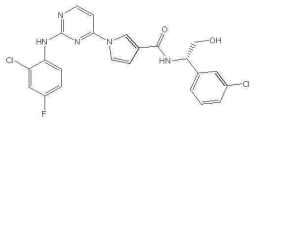
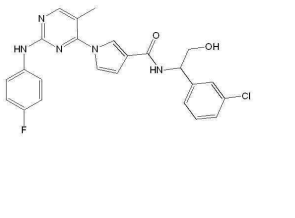
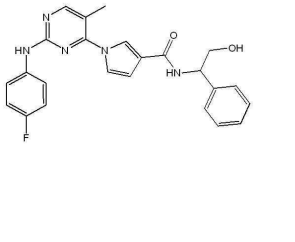
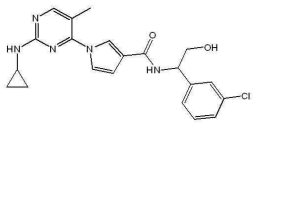
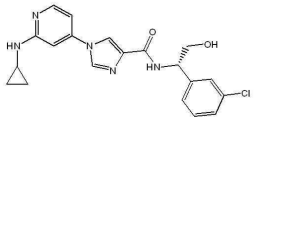
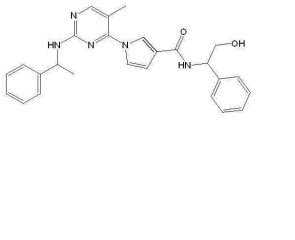
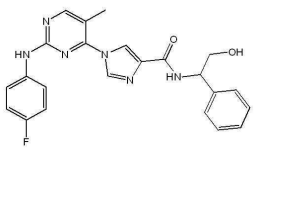
78		<p>1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-N-(2-하이드록시-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.88 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)</p>	8
79		<p>1-(2-(벤조푸란-5-일아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-N-(2-하이드록시-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.02(s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.88 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)</p>	8
80		<p>1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-N-(2-하이드록시-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.08 - 5.03 (m, 1H), 4.87 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.65 (m, 2H), 2.17 (s, 3H)</p>	8
81		<p>N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(5-메틸-2-(피리딘-3-일아미노)피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.29 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.07 - 5.05 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.18 (s, 3H).</p>	8
82		<p>1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)피리딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.13 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 4H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.07 - 5.03 (m, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.67 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).</p>	7
83		<p>N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(5-메틸-2-((4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.76 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.75(s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.06 - 5.04 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.89 (s, 4H), 2.13 (s, 3H)</p>	3a
84		<p>1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)피리딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, <i>J</i> = 14.0 Hz, 3H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 2H).</p>	7

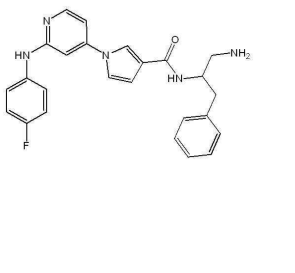
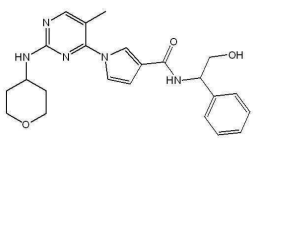
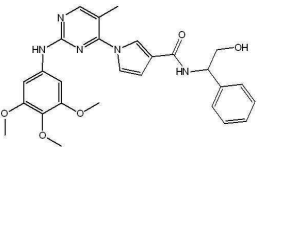
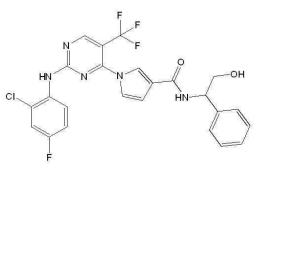
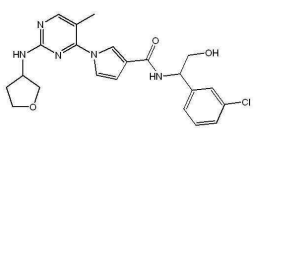
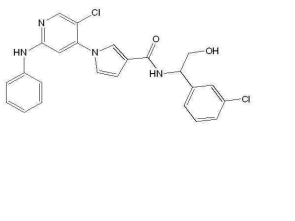
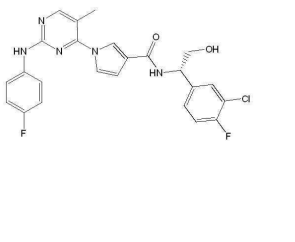
<p>85</p> 	<p>1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.51 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.91(s, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 2H), 3.71 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H)</p>	<p>11</p>
<p>86</p> 	<p>1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.36 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 3H), 7.23 - 7.21 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.01 - 4.96 (m, 2H), 3.71 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H)</p>	<p>11</p>
<p>87</p> 	<p>(S)-1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 4H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>88</p> 	<p>1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.97 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 4H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.03 - 5.01 (m, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)</p>	<p>11</p>
<p>89</p> 	<p>N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(5-메틸-2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 4H), 6.88 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 2H), 3.71 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H).</p>	<p>11</p>
<p>90</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.36 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H)</p>	<p>11</p>

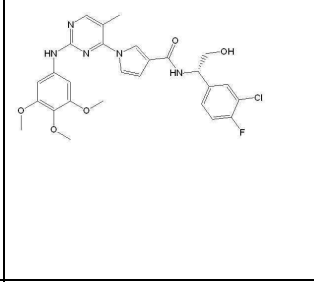
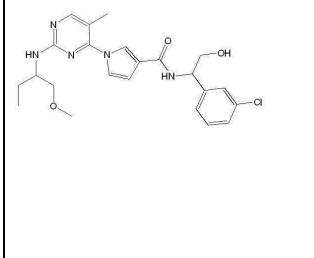
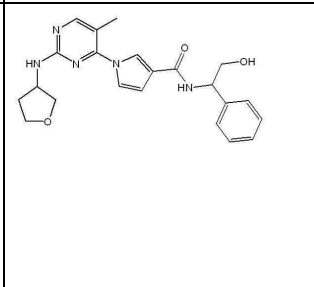
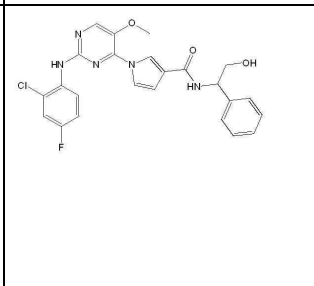
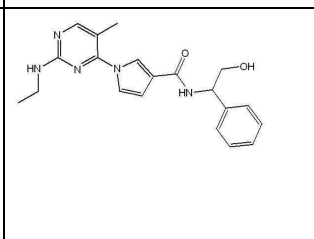
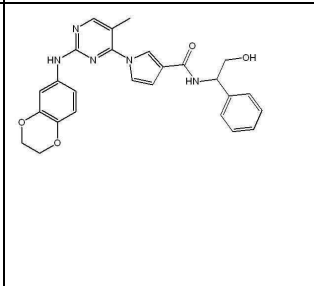
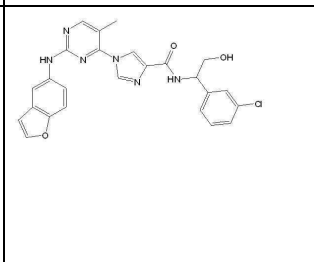
<p>91</p> 	<p>1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.44 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.04 - 5.02 (m, 1H), 4.92 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)</p>	<p>3a</p>
<p>92</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.29 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.92 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 2H), 2.15 (s, 3H)</p>	<p>3a</p>
<p>93</p> 	<p>N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.62 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 5.24 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 4.61 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3.9 (br s, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.36 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H)</p>	<p>4, 3</p>
<p>94</p> 	<p>N-(2-(2-하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.46 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 3H), 4.67 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.82 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)</p>	<p>4, 3</p>
<p>95</p> 	<p>1-(2-((2,2-디메틸벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.41 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 7.22 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.78 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.05 - 5.03 (m, 1H), 4.85 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.6 (s, 6H)</p>	<p>3</p>
<p>96</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,2-디메틸벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.28 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 6.81 - 6.8 (m, 1H), 6.69 - 6.67 (m, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 1H), 5.25 - 5.23 (m, 1H), 4.0 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.49 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)</p>	<p>3</p>

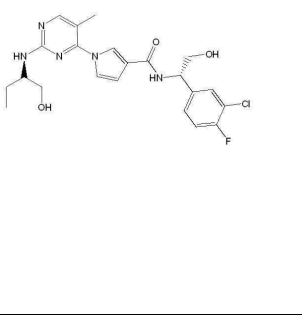
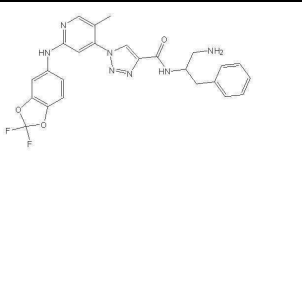
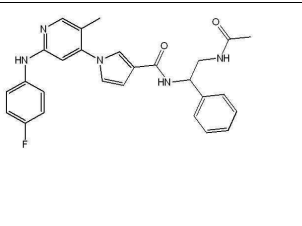
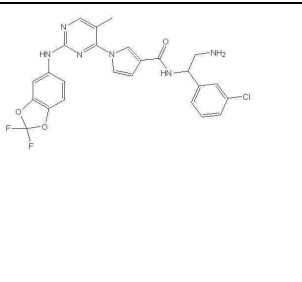
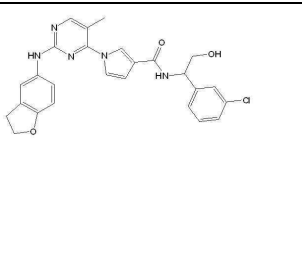
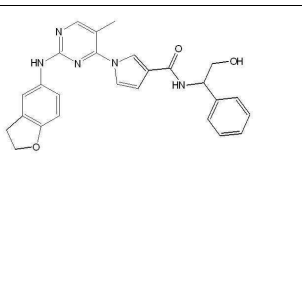
<p>97</p> 	<p>(R)-1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-(디메틸아미노)-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 6H)</p>	<p>3</p>
<p>98</p> 	<p>N-(2-아미노-1-페닐에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.60 (br s, 2H), 5.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)</p>	<p>9</p>
<p>99</p> 	<p>N-(1-아미노-3-페닐프로판-2-일)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (t, J = 1.6 Hz, 3H), 7.29 - 7.20 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 (br s, 2H), 2.09 (s, 3H)</p>	<p>9</p>
<p>100</p> 	<p>N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(2-(((S)-1-하이드록시부탄-2-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.03 - 5.02 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.44 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.66 - 1.65 (m, 1H), 1.42 - 1.38 (m, 1H), 0.81 (t, J = 12.8 Hz, 3H)</p>	<p>8</p>
<p>101</p> 	<p>1-(2-((6-클로로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 3H), 7.21 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.92 - 4.91 (m, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>103</p> 	<p>1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-(피리딘-3-일)에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>104</p> 	<p>1-(2-(벤조[d]옥사졸-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.10 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.52 (m, 1H), 1.99 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H)</p>	<p>3</p>

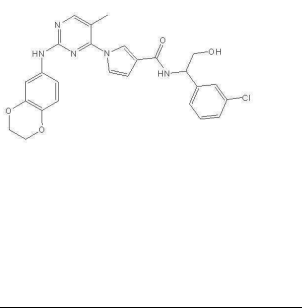
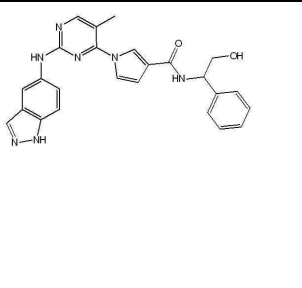
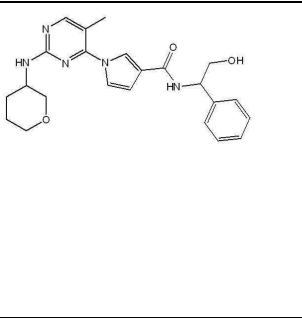
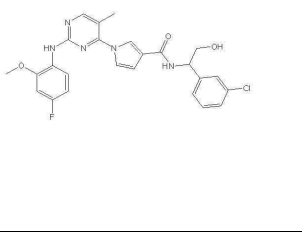
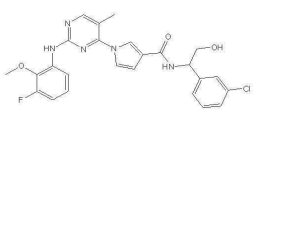
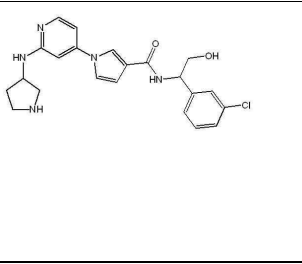
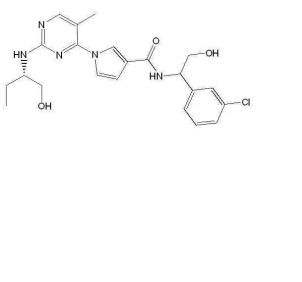
<p>105</p>		<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(((R)-1-하이드록시부탄-2-일)아미노)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 6.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.02 - 4.99 (m, 2H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 1.67 - 1.65 (m, 1H), 1.63 - 1.61 (m, 1H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H)</p>	<p>13</p>
<p>106</p>		<p>1-(5-클로로-2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 3H), 6.93 (s, 2H), 5.02 - 5.01 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H)</p>	<p>10</p>
<p>107</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-4-메틸-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>108</p>		<p>1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-4-메틸-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.36 - 7.73 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.03 - 4.98 (m, 1H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).</p>	<p>3</p>
<p>109</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(((S)-1-하이드록시부탄-2-일)아미노)피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.74 - 6.72 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.63 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 1H), 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>	<p>13</p>
<p>110</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-4-메틸-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.75 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 14 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.18 (s, 3H).</p>	<p>3</p>
<p>111</p>		<p>1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.65 (s, 2H).</p>	<p>3</p>

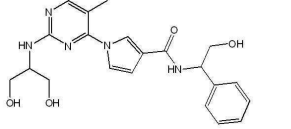
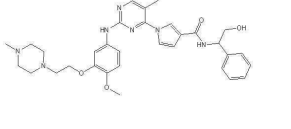
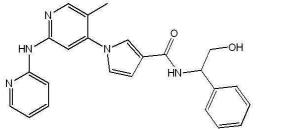
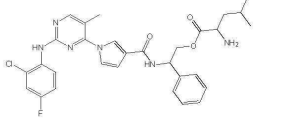
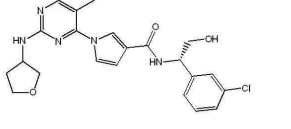
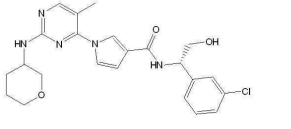
<p>112</p>		<p>(S)-1-(2-((2-클로로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.65 (s, 2H).</p>	<p>3</p>
<p>113</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.34 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).</p>	<p>3</p>
<p>114</p>		<p>1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).</p>	<p>3</p>
<p>115</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(사이클로프로필아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 0.66 - 0.63 (m, 2H), 0.45 (s, 3H).</p>	<p>3</p>
<p>116</p>		<p>(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(사이클로프로필아미노)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.04 - 5.01 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 0.43 (s, 2H).</p>	<p>13</p>
<p>117</p>		<p>N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(5-메틸-2-((1-페닐에틸)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.21 (s, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.72 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 4H), 7.31 - 7.01 (m, 7H), 6.72 - 6.71 (m, 1H), 5.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.85 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.39 - 3.23 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.28 - 1.22 (m, 1H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H).</p>	<p>3</p>
<p>118</p>		<p>1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 5.04 - 4.97 (m, 2H), 3.71 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H).</p>	<p>6</p>

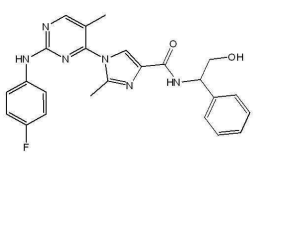
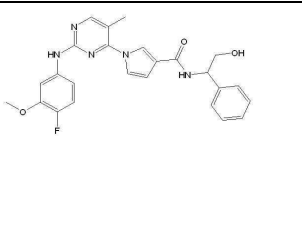
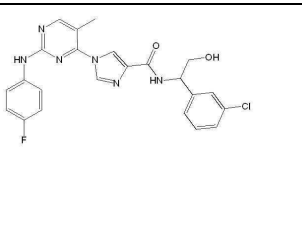
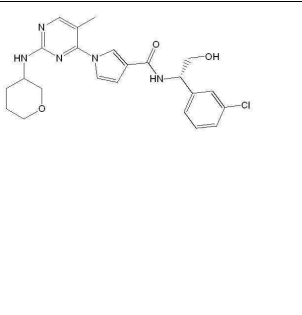
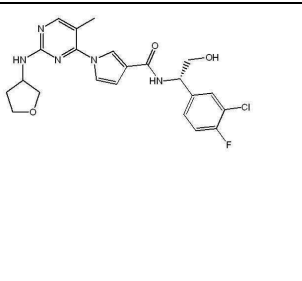
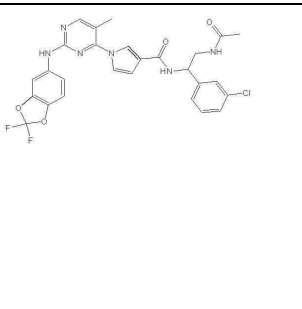
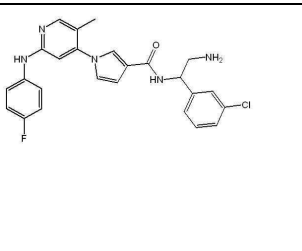
<p>119</p>		<p>N-(1-(2-((4-(4-플루오로페닐)피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.15 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 4H), 7.14 - 7.12 (m, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 6.90 (t, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 2.88 - 2.85 (m, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.65-2.48 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.85 (s, 2H).</p>	<p>9</p>
<p>120</p>		<p>N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 3H), 7.29 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 14 Hz, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.37 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 2H)</p>	<p>3</p>
<p>121</p>		<p>N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(5-메틸-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.3 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 6.7 (s, 1H), 5.04 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.85 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>122</p>		<p>1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 5H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 5.00 - 4.95 (m, 1H), 4.83 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H)</p>	<p>3</p>
<p>123</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.27 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.95 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 3H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.86 (m, 1H)</p>	<p>3</p>
<p>124</p>		<p>1-(5-클로로-2-(페닐아미노)피리딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 5H), 7.17 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.94 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.06 - 5.0 (m, 1H), 4.92 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H)</p>	<p>10</p>
<p>125</p>		<p>(S)-N-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.7 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.94 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)</p>	<p>3</p>

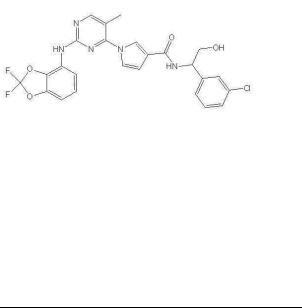
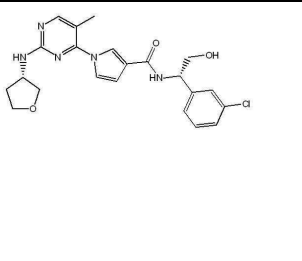
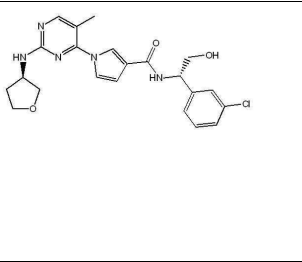
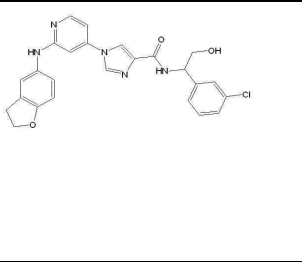
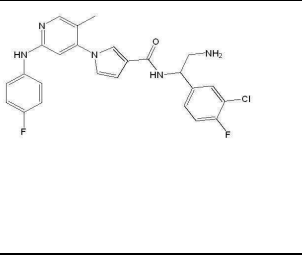
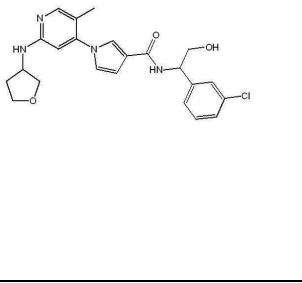
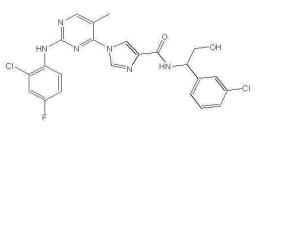
<p>126</p> 	<p>(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>127</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((1-메톡시부탄-2-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (s, 2H), 7.95 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.0 (s, 1H), 3.65 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.59 (s, 1H), 1.45 - 1.43 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.6 Hz, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>128</p> 	<p>N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 3H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.86 (m, 1H)</p>	<p>3</p>
<p>129</p> 	<p>1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.77 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.63 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 5.05 - 5.0 (m, 1H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 - 3.62 (m, 2H)</p>	<p>3</p>
<p>130</p> 	<p>1-(2-(에틸아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.11 (t, J = 6.8 Hz, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>131</p> 	<p>1-(2-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.41 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 5H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 4H), 3.66 - 3.64 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>132</p> 	<p>1-(2-(벤조푸란-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.77 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)</p>	<p>6</p>

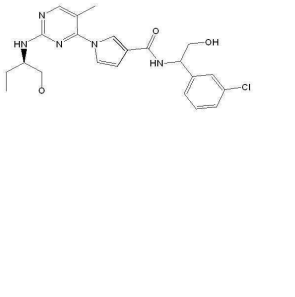
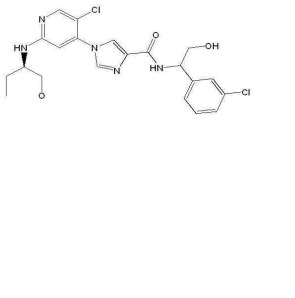
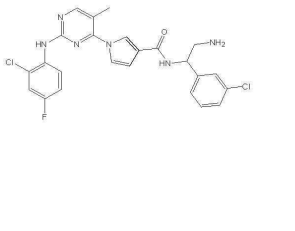
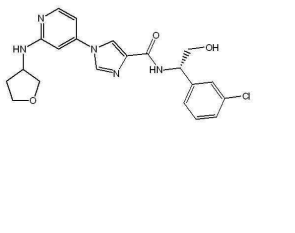
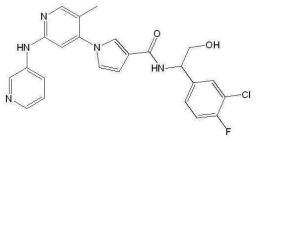
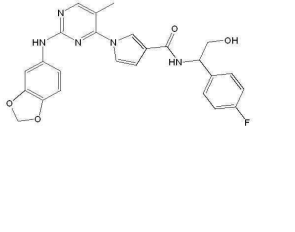
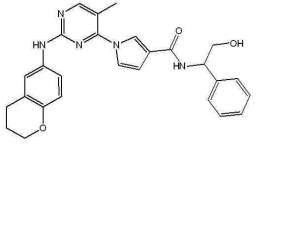
<p>133</p> 	<p>N-((S)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(((S)-1-하이드록시부탄-2-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.24 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 3H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 1H), 4.93 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 3.35 - 3.33 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.22 (s, 1H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>134</p> 	<p>N-(1-아미노-3-페닐프로판-2-일)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.29 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 8H), 6.94 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.16 - 2.83 (m, 3H), 1.97 (s, 3H)</p>	<p>12</p>
<p>135</p> 	<p>N-(2-아세타마이드-1-페닐에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 2H), 7.63 (s, 3H), 7.35 (s, 5H), 7.11 (s, 3H), 6.71 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)</p>	<p>9</p>
<p>136</p> 	<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, CDC13): δ 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (s, CDC13 피크와 병합됨, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).</p>	<p>4</p>
<p>137</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.41 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.92 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4.47 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.66 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.15 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>138</p> 	<p>1-(2-((2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.4 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.47 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 3.15 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)</p>	<p>3</p>

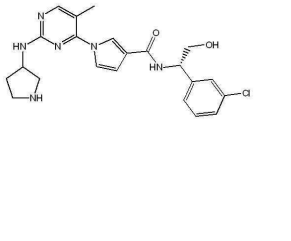
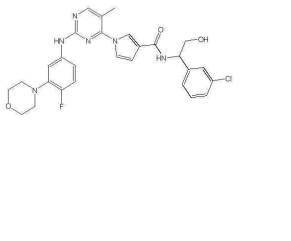
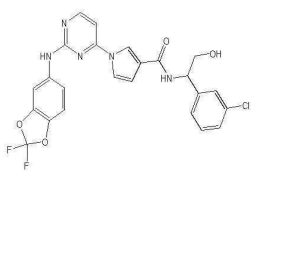
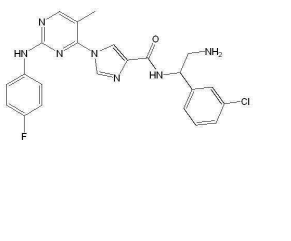
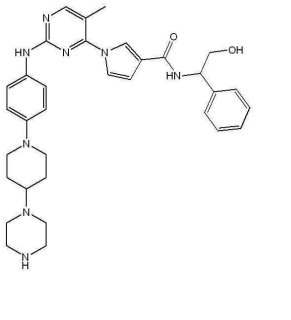
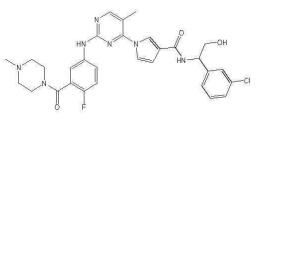
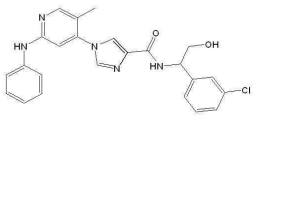
<p>139</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,3-다하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.33 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 6.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.66 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>140</p> 	<p>1-(2-((1H-인다졸-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.87 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.08 - 5.05 (m, 1H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>141</p> 	<p>N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.20 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.94 (br s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H)</p>	<p>3</p>
<p>142</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.40 (s, 1H), 8.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 8.0 (s, 1H), 7.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>143</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((3-플루오로-2-메톡시페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.09 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>145</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(피롤리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.20 (s, 1H), 8.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 15.2 Hz, 3H), 6.78 - 6.72 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 5.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.09 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.04 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.62 (s, 1H)</p>	<p>13</p>
<p>146</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(((S)-1-하이드록시부탄-2-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 5H), 6.80 - 6.74 (m, 2H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 4.57 - 4.55 (m, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.65 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 0.862 (t, J = 7.2 Hz, 3H)</p>	<p>3</p>

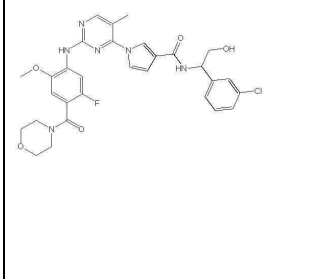
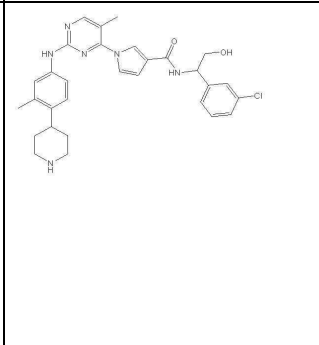
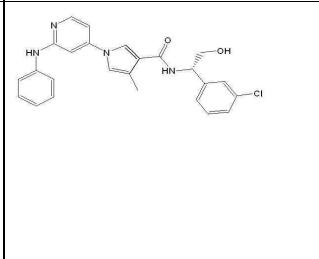
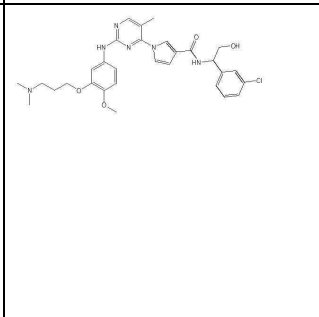
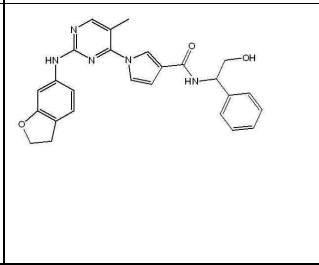
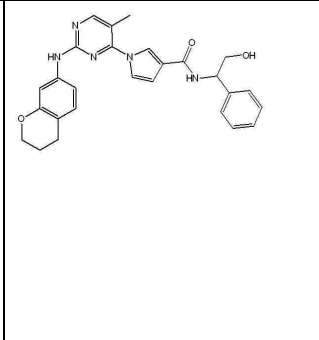
<p>147</p>		<p>1-(2-((1,3-디하이드록시프로판-2-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 7H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.51 - 3.48 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>148</p>		<p>N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(2-((4-메톡시-3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 6.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.30 (s, 4H), 2.25 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>149</p>		<p>N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(5-메틸-2-(피리딘-2-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.76 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.37 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.84 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 2.17 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>150</p>		<p>2-(1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드)-2-페닐에틸-2-아미노-4-메틸펜타노에이트</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 6H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.37 - 5.35 (m, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.31 - 4.28 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.71 (s, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 0.70 (t, J = 3.2 Hz, 6H)</p>	<p>3, 18</p>
<p>151</p>		<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H)</p>	<p>3</p>
<p>152</p>		<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 3H), 3.09 (d, J = 10Hz, 1H), 2.22 (s, 4H), 1.94 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.55 (s, 2H)</p>	<p>3</p>

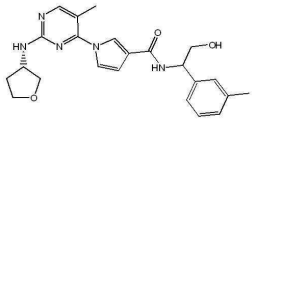
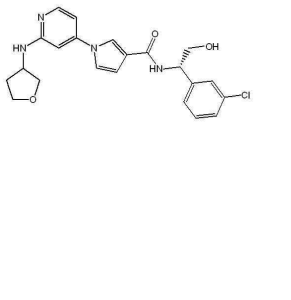
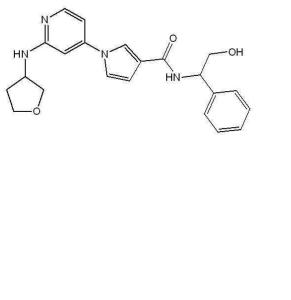
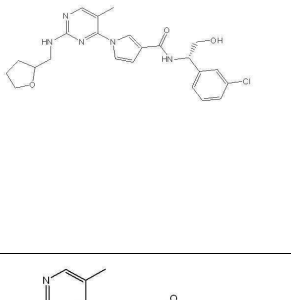
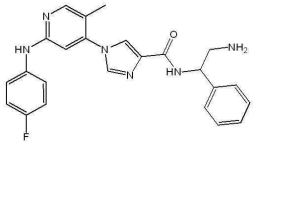
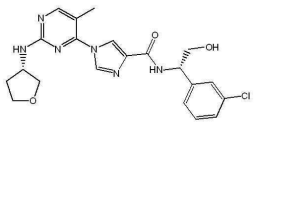
<p>153</p> 	<p>1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-2-메틸-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.89 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.02 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)</p>	<p>5</p>
<p>154</p> 	<p>1-(2-((4-플루오로-3-메톡시페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 - 7.08 (m, 7H), 6.82 (s, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 4.92 - 4.89 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>155</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)</p>	<p>6</p>
<p>156</p> 	<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.93 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.72 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.08 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.53 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H)</p>	<p>3</p>
<p>157</p> 	<p>N-((S)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.28 - 8.23 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 3H), 3.53 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.82 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H)</p>	<p>3</p>
<p>158</p> 	<p>N-(2-아세타마이드-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.90 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.0 (br s, 1H), 3.47 (br s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)</p>	<p>4, 19</p>
<p>159</p> 	<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.07 (s, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.09 - 7.06 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.84 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.88 (br s, 2H), 2.14 (s, 3H)</p>	<p>9</p>

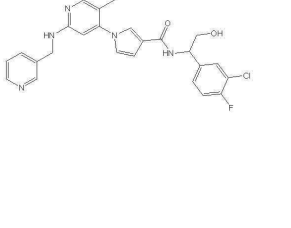
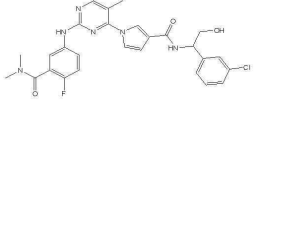
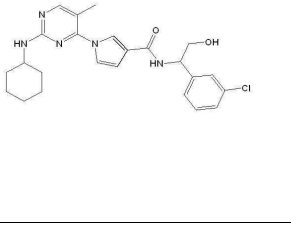
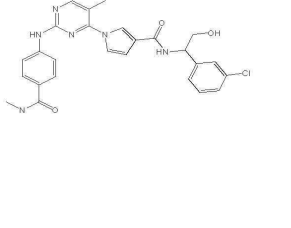
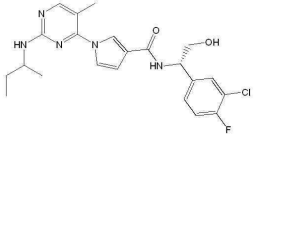
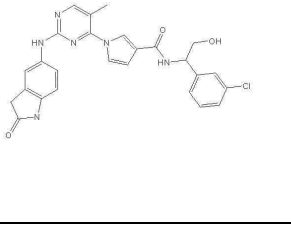
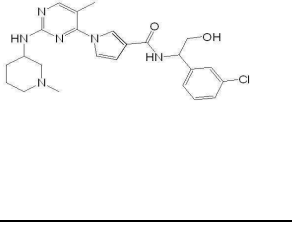
<p>160</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 7.16 (t, J = 8 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>161</p> 	<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-(((S)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.02 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H)</p>	<p>3</p>
<p>162</p> 	<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-(((R)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 3H), 3.53 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.87 (t, J = 6.4 Hz, 1H)</p>	<p>3</p>
<p>163</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.88 (s, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 2H), 8.20 - 8.16 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.8 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (br s, 2H), 4.47 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.15 (t, J = 8.4 Hz, 2H)</p>	<p>13</p>
<p>164</p> 	<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.08 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.66 - 7.14 (m, 3H), 7.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.09 - 7.06 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)</p>	<p>11</p>
<p>165</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.76 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 3H), 3.50 - 3.28 (m, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 1H)</p>	<p>11</p>
<p>166</p> 	<p>1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.65 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (s, 3H), 7.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)</p>	<p>6</p>

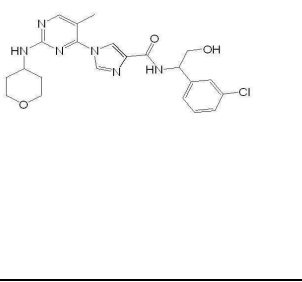
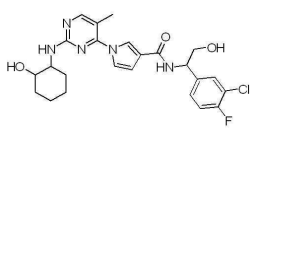
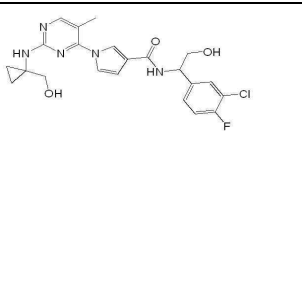
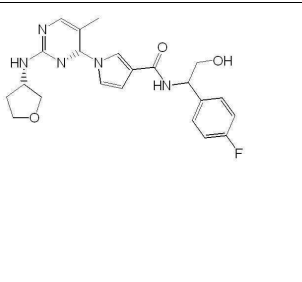
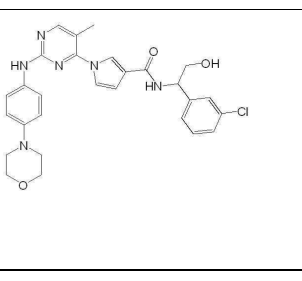
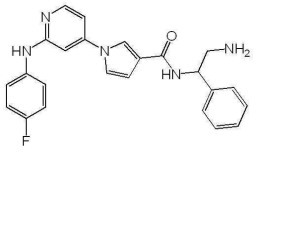
167		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((R)-1-하이드록시부탄-2-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.05 - 5.0 (m, 1H), 4.92 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.66 - 6.63 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.37-3.28 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.68 -1.61 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H)</p>	3
168		<p>1-(5-클로로-2-((R)-1-하이드록시부탄-2-일)아미노)피리딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.37 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.14 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.01 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.62 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.71 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 1H), 1.22 (s, 2H), 0.88 - 0.85 (m, 3H)</p>	10
169		<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.4 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 6H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)</p>	4
170		<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.41 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.71 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 2.21 -2.14 (m, 1H), 1.81 - 1.79 (m, 1H)</p>	13
171		<p>N-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((1-(4-플루오로페닐)-1H-피롤-3-카복사마이드)아미노)피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 3H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 2.16 (s, 3H)</p>	11, 3
172		<p>1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.41 (s, 4H), 7.12 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 3H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.04 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)</p>	3
173		<p>1-(2-(크로만-6-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.37 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 3H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5.04 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.07- 4.0 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.88 (s, 2H)</p>	3

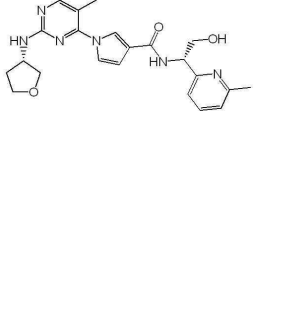
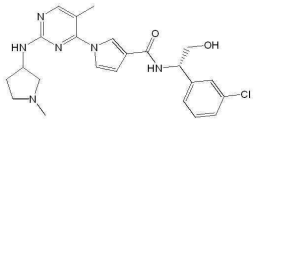
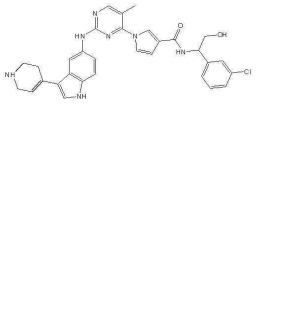
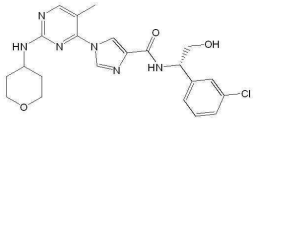
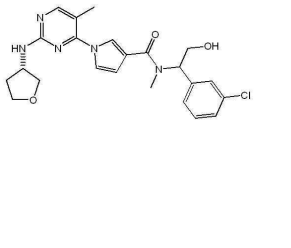
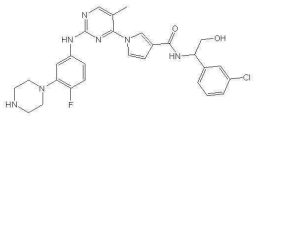
<p>174</p>		<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-(피롤리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.41 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 12 Hz, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.01 - 1.99 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 1H)</p>	<p>3</p>
<p>175</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로-3-모르폴리노페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.03 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 13.6 Hz, 6H), 2.97 (s, 4H), 2.31 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>176</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.95 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 4H), 7.2 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.04 - 5.02 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>177</p>		<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.8 (s, 1H), 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (br s, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 3H), 7.71 - 7.68 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.93 - 4.92 (m, 1H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)</p>	<p>4</p>
<p>178</p>		<p>N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(5-메틸-2-((4-(4-(피페라진-1-일)피리미딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H) 4.86 (s, 1H), 3.62 (t, J = 11.6 Hz, 4H), 2.92 (s, 4H), 2.58 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.79 (d, J = 10.8 Hz 3H), 1.49 (d, J = 10 Hz, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>179</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로-3-모르폴리노페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.83 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 3H), 7.19 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.60 (br s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.32 (s, 5H), 2.21 (s, 2H), 2.15 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>180</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-(페닐아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.11 (s, 1H) 8.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 2H) 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 6.88 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.72 - 3.71 (m, 2H), 2.07 (s, 3H)</p>	<p>11</p>

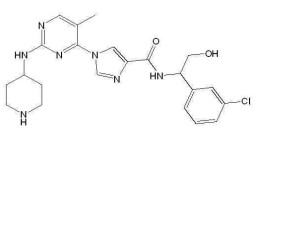
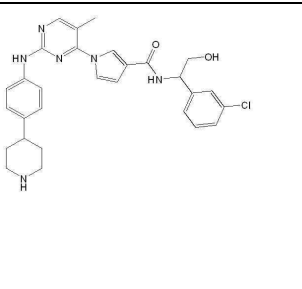
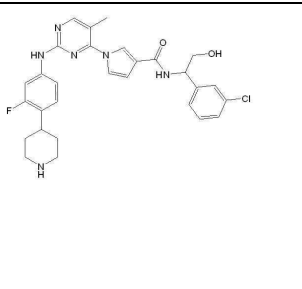
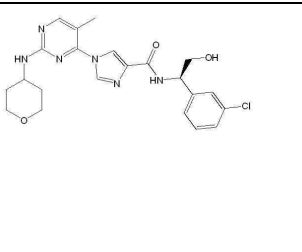
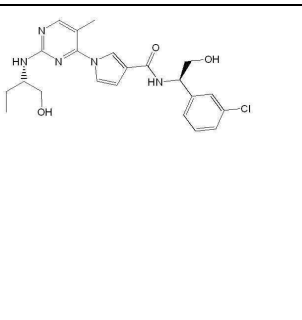
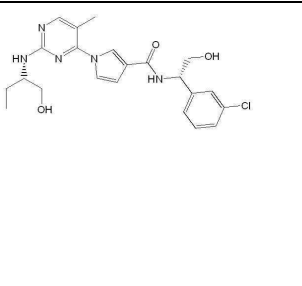
<p>181</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(모르폴린-4-카보닐)페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 - 3.62 (m, 7H), 3.53 (br s, 3H), 2.30 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>182</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((3-메틸-4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 3.65 (br s, 2H), 3.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 12 Hz, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.66 1.52 (m, 4H)</p>	<p>3</p>
<p>183</p> 	<p>(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((3-페닐아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 10 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.97 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.63 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H)</p>	<p>7</p>
<p>184</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((3-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-4-메톡시페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.8 - 6.79 (m, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (br s, 3H), 2.32 - 2.30 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.1 (s, 6H), 1.84 - 1.77 (m, 2H)</p>	<p>3</p>
<p>185</p> 	<p>1-(2-((2,3-디하이드로벤조푸란-6-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.57 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 5H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.86 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.08 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>186</p> 	<p>1-(2-((크로만-7-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 7.22 - 7.21 (m, 2H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.79 (br s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.86 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 2.64 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.87 (t, J = 4 Hz, 2H), 1.21 (s, 2H)</p>	<p>3</p>

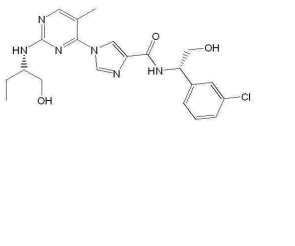
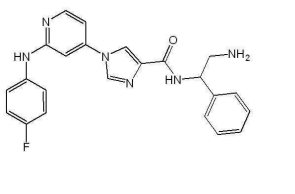
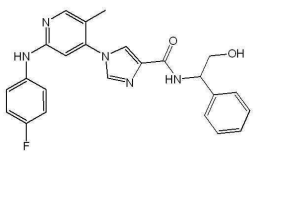
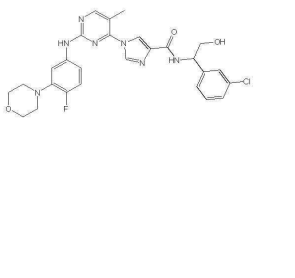
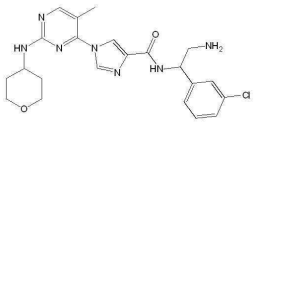
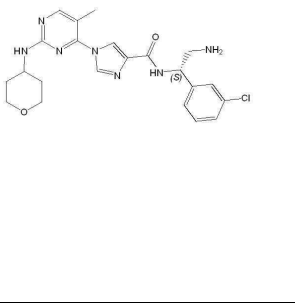
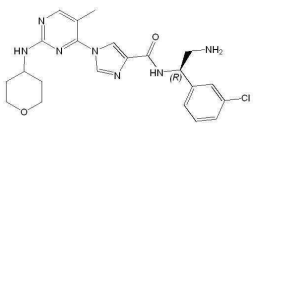
187		<p>N-(2-하이드록시-1-(m-톨릴)에틸)-1-(5-메틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.27 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.02 - 4.97 (q, J = 8 Hz, 1H), 4.84 - 4.81 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.36 - 4.35 (m, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H)</p>	3
188		<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.04 - 5.01 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.78 - 1.77 (m, 1H)</p>	13
189		<p>N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1-(2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.13 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.05 - 5.02 (m, 1H), 5.0 - 4.85 (m, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H)</p>	13
190		<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-2-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.05 - 5.03 (m, 1H), 4.92 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 3.75 - 3.7 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 3H), 3.4 - 3.34 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.88 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.56 (m, 1H)</p>	3
191		<p>N-(2-아미노-1-페닐에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).</p>	11
192		<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H) 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J = 15.6 Hz, 3H), 5.02 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 3H), 3.55 - 3.28 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 1H)</p>	6

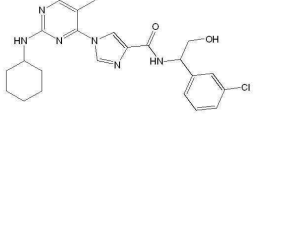
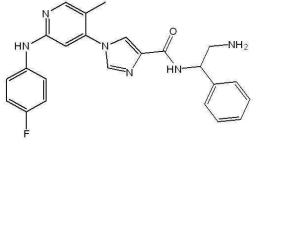
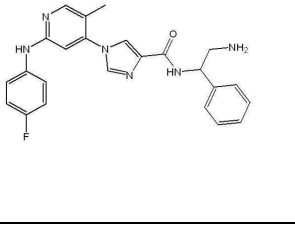
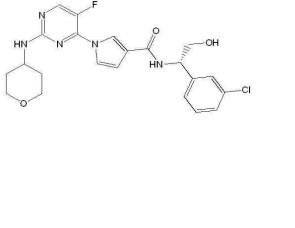
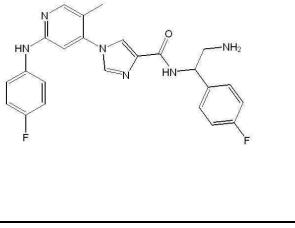
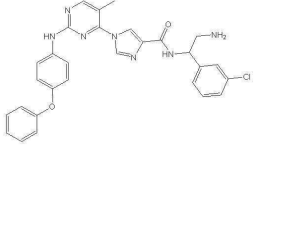
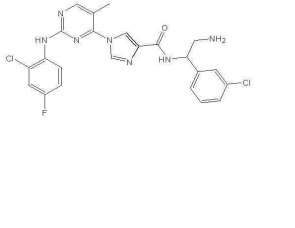
<p>193</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)피리딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 8 Hz, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.50 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 4 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)</p>	<p>11, 6</p>
<p>194</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((3-(디메틸카바모일)-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.82 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 2H), 7.44 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>195</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(사이클로헥실아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 4H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.87 - 1.84 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 3H), 1.3 - 1.12 (m, 6H)</p>	<p>3</p>
<p>196</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((4-(메틸카바모일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.94 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.2 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.8 - 7.75 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 4 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>197</p>		<p>1-(2-(sec-부틸아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-((S)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 6.99 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.6 Hz, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>198</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((2-옥소인돌란-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.2 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>199</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.02 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.64 (d, J = 4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 4H), 1.63 - 1.48 (m, 4H)</p>	<p>3</p>

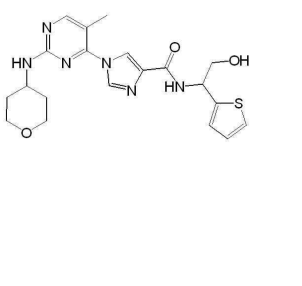
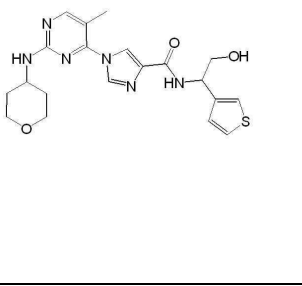
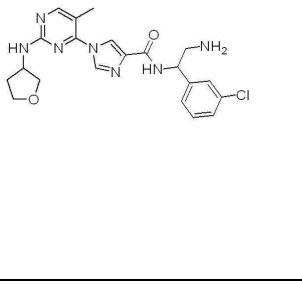
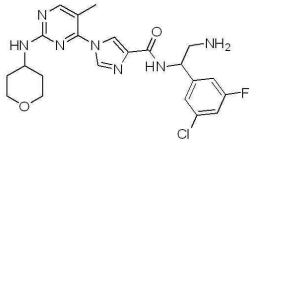
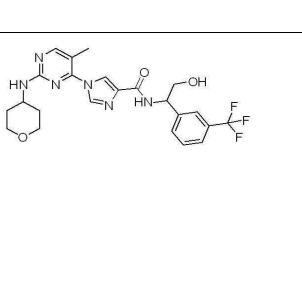
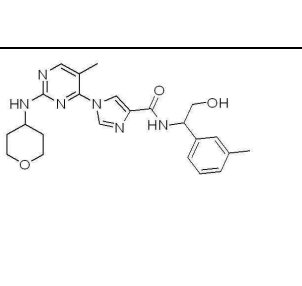
<p>201</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.41 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 5.05 - 4.98 (m, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 3H), 3.71 (t, <i>J</i> = 4 Hz, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H)</p>	<p>6</p>
<p>202</p> 	<p>N-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2-하이드록시사이클로헥실)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 6.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.01 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.60 (br s, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 4H)</p>	<p>3</p>
<p>203</p> 	<p>N-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((1-사이클로프로필)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 0.75 (s, 2H), 0.62 (s, 2H)</p>	<p>3</p>
<p>204</p> 	<p>N-(1-(4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 4H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.02 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.87 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 3.80 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.68 (m, 3H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H)</p>	<p>3</p>
<p>205</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((4-모르폴리노페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.04 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.94 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.71 (t, <i>J</i> = 4 Hz, 4H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>206</p> 	<p>N-(2-아미노-1-페닐에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.19 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 3H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 4H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.34 - 5.30 (m, 1H), 3.22 (s, 2H)</p>	<p>7, 4</p>

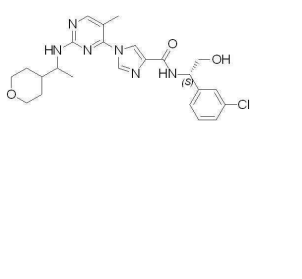
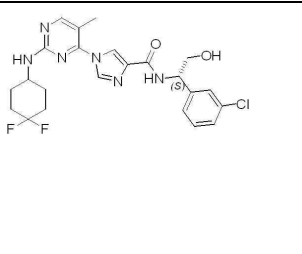
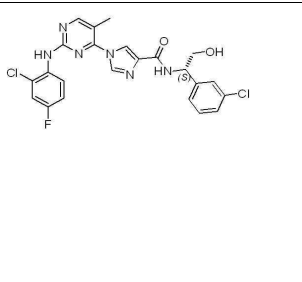
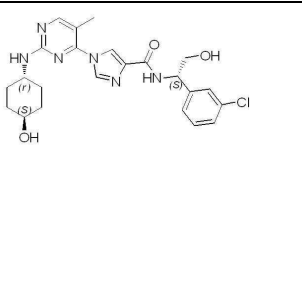
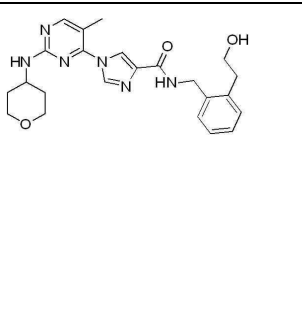
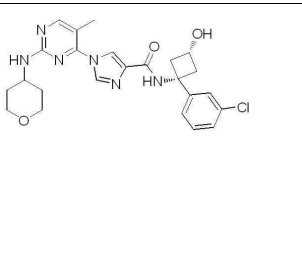
<p>207</p>		<p>N-((S)-2-하이드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸)-1-(5-메틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 1H)</p>	<p>3</p>
<p>208</p>		<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.76 (s, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.94 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.36 - 4.34 (m, 1H), 3.66 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.00 (br s, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.67 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>209</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((3-(1,2,3,6-테트라하이드로인돌-4-일)-1H-인돌-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드 하이드로클로라이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.17 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.43 - 8.39 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 7.32 - 7.31 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.68 - 3.66 (d, J = 8 Hz, 3H), 3.3 (s, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 3H), 2.31 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>211</p>		<p>(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로인돌-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.29 (br s, 1H), 5.02 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.85 - 3.82 (br s, 3H), 3.72 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.39 - 3.26 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, J = 8 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 8 Hz, 2H).</p>	<p>6</p>
<p>212</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-N-메틸-1-(5-메틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.26 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.56 (br s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.99 - 3.78 (m, 4H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.53 - 3.51 (m, 1H), 2.90 (br s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 4H), 1.86 - 1.84 (m, 1H)</p>	<p>3</p>
<p>213</p>		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로-3-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 4H), 7.06 - 7.00 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 2.97 (d, J = 12 Hz, 8H), 2.32 (s, 3H)</p>	<p>3</p>

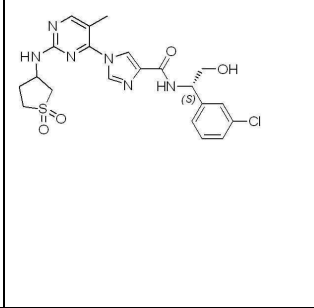
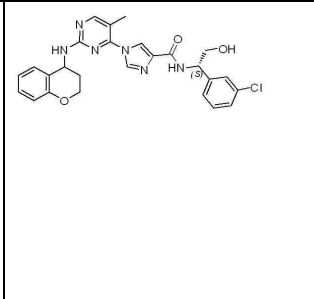
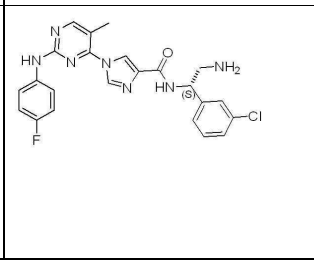
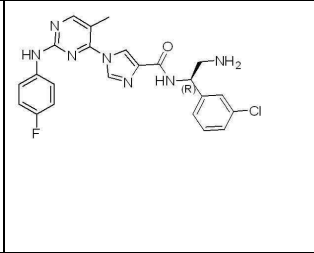
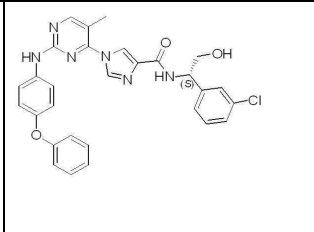
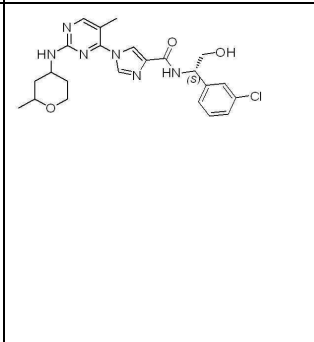
<p>214</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-(피페리딘-4-일아미노)-1H-이미다졸-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.9 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 3H), 5.03 - 5.02 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.72 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 1.60 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H)</p>	<p>6</p>
<p>215</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 3H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.49 (s, 4H), 2.97 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.90 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.76 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H)</p>	<p>3</p>
<p>216</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.87 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 3H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.04 - 5.02 (m, 1H), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.3 - 3.27 (m, 2H), 3.02 - 2.99 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.84 - 1.79 (m, 4H)</p>	<p>3</p>
<p>217</p> 	<p>(R)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.37 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 5.02 - 5.00 (m, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.71 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H)</p>	<p>6</p>
<p>218</p> 	<p>N-((R)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(((S)-1-하이드록시부탄-2-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.91 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 0.85 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>219</p> 	<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(((S)-1-하이드록시부탄-2-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 5H), 6.79 - 6.77 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.02 - 5.01 (m, 1H), 4.92 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.64 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.64 - 1.62 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (m, 1H), 0.85 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 3H)</p>	<p>3</p>

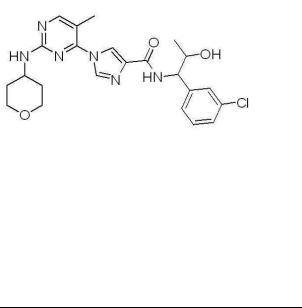
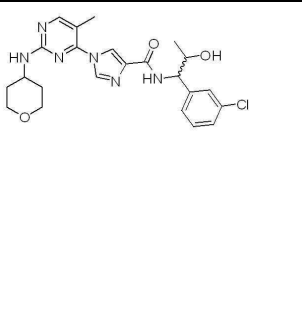
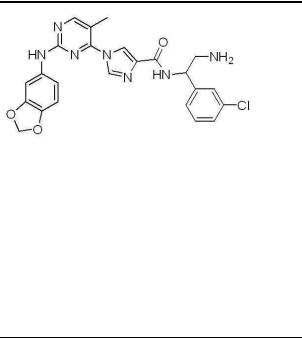
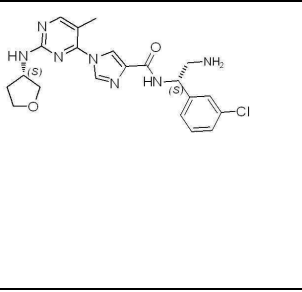
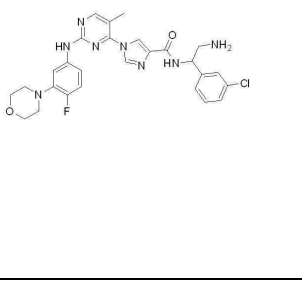
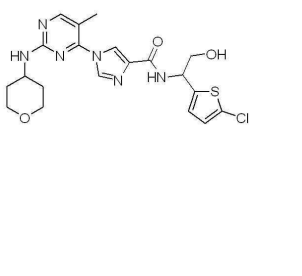
220		<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(((S)-1-하이드록시부탄-2-일)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 6.96 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.03 - 4.98 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.72 - 3.70 (m, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.44 - 1.40 (m, 1H), 0.851 (t, J = 8 Hz, 3H)</p>	6
221		<p>N-(2-아미노-1-페닐에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.19 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 2H), 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 4H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.01 - 3.0 (m, 1H), 2.92 - 2.90 (m, 1H)</p>	11
222		<p>1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-N-(2-하이드록시부탄-1-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.22 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 2H), 3.69 (br s, 2H), 2.08 (s, 3H)</p>	11
223		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로-3-모르폴리노페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 5.02 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.96 (s, 4H), 2.27 (s, 3H)</p>	6
225		<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 6H), 4.91 (s, 1H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.47 - 3.26 (m, 3H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.79 (d, J = 8 Hz, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H)</p>	4
225a		<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드, 거울상이성질체 #1</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 4.97 (br s, 1H), 3.84 - 3.82 (m, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).</p>	4, 20
225b		<p>(R)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드, 거울상이성질체 #2</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 5.02-4.91 (m, 1H), 3.84 - 3.82 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.05 - 2.91 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.79 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.51 - 1.4 (m, 2H).</p>	4

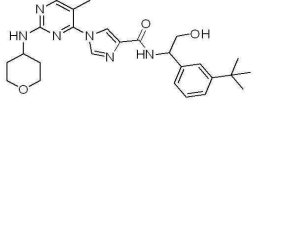
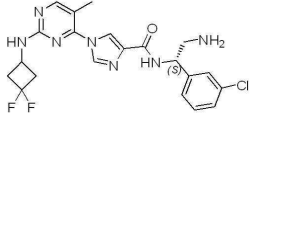
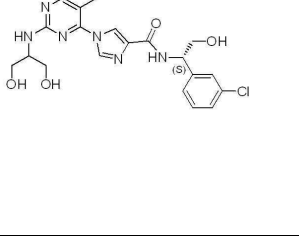
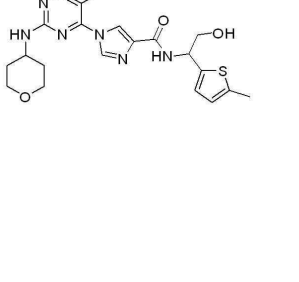
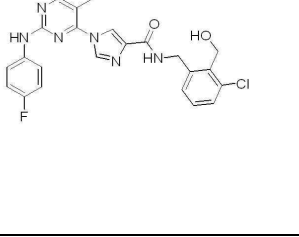
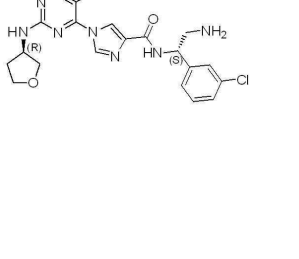
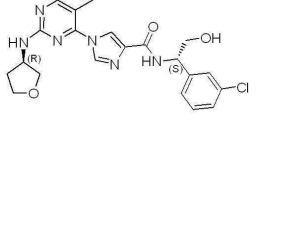
226		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(4-클로로헥실아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.04 - 4.97 (m, 2H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.55 (d, J = 12 Hz, 1H), 1.28-1.20 (m, 6H)</p>	6
227		<p>N-(2-아미노-1-페닐에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드, 거울상이성질체 #1</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.5 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.23 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.03 - 5.02 (m, 1H), 4.0 (br s, 2H), 3.11 - 3.06 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.94 (m, 1H), 2.08 (s, 3H)</p>	11
228		<p>N-(2-아미노-1-페닐에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드, 거울상이성질체 #2</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.24 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.11-3.06 (t, J = 12 Hz, 1H), 2.96 - 2.94 (m, 1H), 2.08 (s, 3H)</p>	11
229		<p>(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.47 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12 Hz, 3H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.38 (t, J = 12 Hz, 2H), 1.83 - 1.80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H)</p>	3
230		<p>N-(2-아미노-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.98 (d, J = 10 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)</p>	11
231		<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((4-페녹시페닐)아미노)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.78 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 5H), 7.06 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 4H), 5.24 (br s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.85 (t, J = 8 Hz, 2H)</p>	4
232		<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-(2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.17 (s, 1H), 8.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (br s, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 3H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 5.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.24 (s, 3H)</p>	4

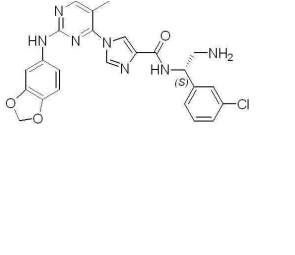
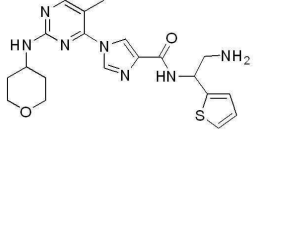
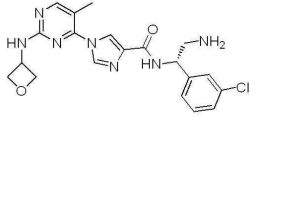
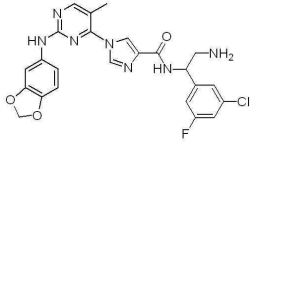
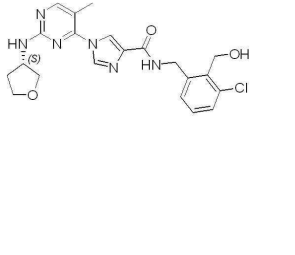
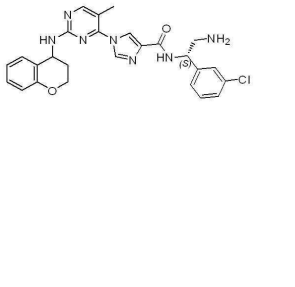
<p>233</p> 	<p>N-(2-하이드록시-1-(티오펜-2-일)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 8.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.30 5.25 (m, 1H), 5.12 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.9 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.51 1.44 (m, 2H).</p>	<p>6</p>
<p>234</p> 	<p>N-(2-하이드록시-1-(티오펜-3-일)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.42 7.32 (m, 2H), 7.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.15 5.10 (m, 1H), 4.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.88 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.75 3.68 (m, 2H), 3.36 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.53 1.43 (m, 2H).</p>	<p>6</p>
<p>235</p> 	<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-3H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 5.28 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.34 - 3.84 (m, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.53 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 3.33 - 3.19 (m, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 1H).</p>	<p>4</p>
<p>236</p> 	<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.18 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.83 - 1.78 (m, 2H), 1.49 (br s, 2H)</p>	<p>4</p>
<p>237</p> 	<p>N-(2-하이드록시-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 - 5.03 (m, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H)</p>	<p>3</p>
<p>238</p> 	<p>N-(2-하이드록시-1-(m-톨릴)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 - 4.96 (m, 2H), 3.83 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 3.67 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H).</p>	<p>3</p>

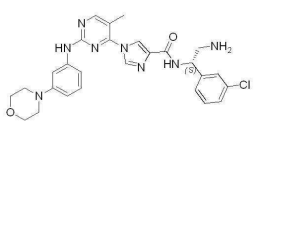
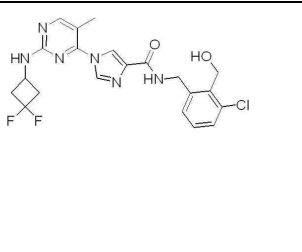
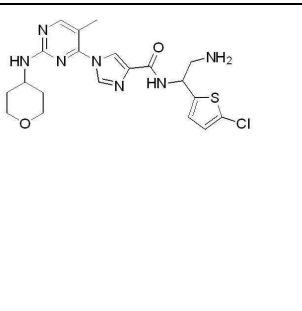
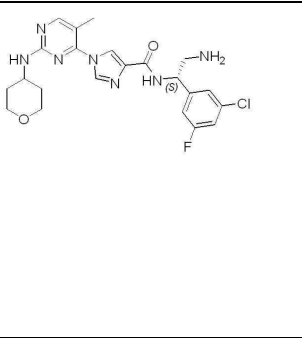
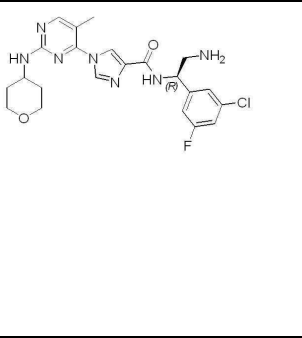
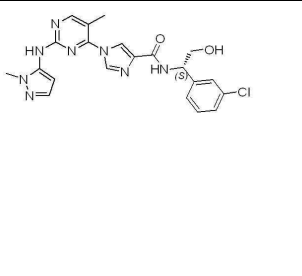
<p>239</p> 	<p>1-5-메틸-2-[1-(테트라하이드로피란-4-일)-에틸아미노]-피리미딘-4-일-1H-피롤-3-카복실산 [(S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시-에틸]-아마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.83 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.32 - 3.16 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.58 (t, J = 10.4 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H)</p>	<p>17, 6</p>
<p>240</p> 	<p>(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4,4-디플루오로사이클로헥실)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.01 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.91 (br s, 1H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.89 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.58 - 1.55 (m, 2H)</p>	<p>4, 6</p>
<p>241</p> 	<p>(S)-1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 - 7.31 (s, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 5.03 - 4.97 (m, 2H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).</p>	<p>6</p>
<p>242</p> 	<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.02 - 4.99 (m, 2H), 4.479 - 4.471 (m, 1H), 3.72 - 3.71 (m, 2H), 3.70 (br, 1H), 3.37 - 3.36 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 4H), 1.27 - 1.19 (m, 4H).</p>	<p>3, 6</p>
<p>243</p> 	<p>N-(2-(2-하이드록시에틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.46 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 3H), 4.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).</p>	<p>3</p>
<p>245</p> 	<p>N-((1s,3s)-1-(3-클로로페닐)-3-하이드록시사이클로부틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 6Hz, 1H), 3.98 - 3.81(m, 4H), 3.35 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.92 (b, 2H), 2.38 (b, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.79 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H).</p>	<p>6</p>

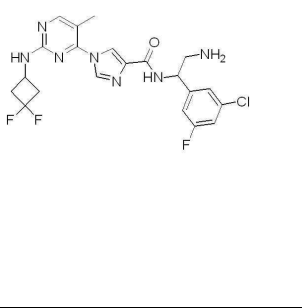
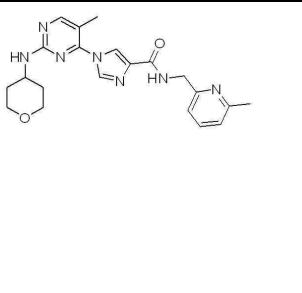
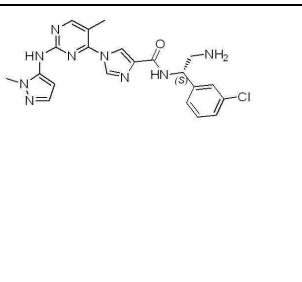
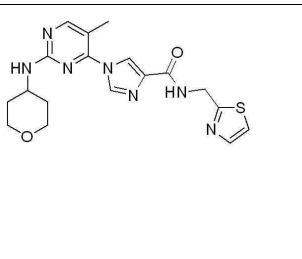
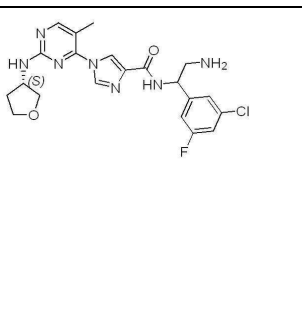
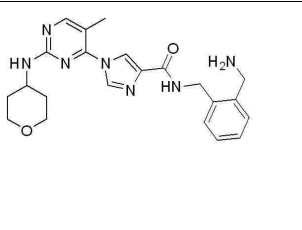
<p>246</p> 	<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((1,1-디옥사이드로테트라하이드로티오펜-3-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.40 - 8.39 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (bs, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 5.00 (q, J₁ = 5.6 Hz, J₂ = 7.6 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.98 - 2.95 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 4H),</p>	<p>4, 6</p>
<p>247</p> 	<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-(크로탄-4-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.39 - 8.37 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (bs, 2H), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.00 (bs, 1H), 5.0 (q, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 7.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 3.71 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.07 - 2.03 (m, 2H).</p>	<p>6</p>
<p>248</p> 	<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.89 - 2.86 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)</p>	<p>4</p>
<p>249</p> 	<p>(R)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.79 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)</p>	<p>4</p>
<p>250</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((4-페녹시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.79 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 7.07 - 7.045 (m, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 4H), 5.03 - 4.98 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)</p>	<p>6</p>
<p>251</p> 	<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((2-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.34 - 8.32 (m, 1H), 8.22 - 8.21 (m, 1H), 8.15 - 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.269 - 7.260 (m, 1H), 6.984 (br, 1H), 5.052 - 5.00 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 2.24 - 2.18 (m, 3H), 1.92 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 1.18 - 1.15 (m, 1H), 1.07 - 1.05 (m, 1H).</p>	<p>6</p>

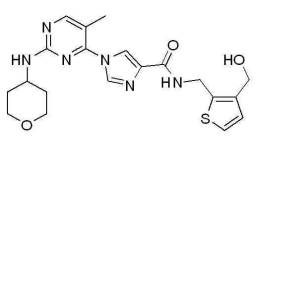
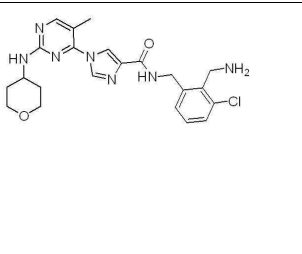
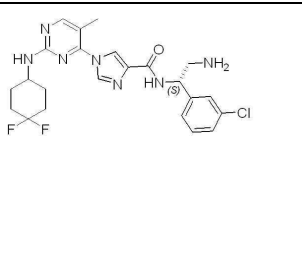
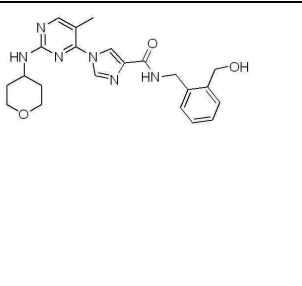
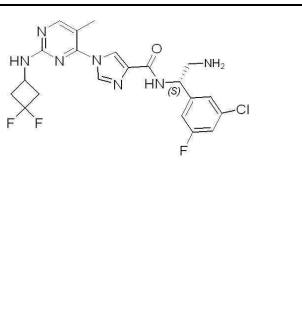
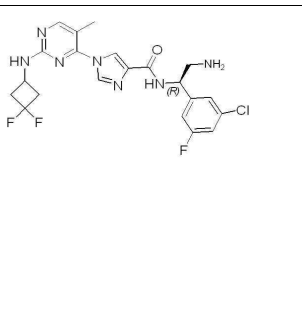
<p>252</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시프로필)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 (이성질체 #2)</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.43-8.41 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 4.98 - 4.97 (m, 1H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.38-3.27 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.02 (m, 3H).</p>	<p>3</p>
<p>253</p> 	<p>N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시프로필)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 (이성질체 #1)</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.42 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 4H), 4.98 - 4.97 (m, 1H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 4.06 - 4.0 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.38-3.26 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.07 - 1.01 (m, 3H).</p>	<p>3</p>
<p>254</p> 	<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.9 (s, 1H), 3.3 - 2.80 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>255</p> 	<p>N-((S)-2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-(((S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.53 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.52 - 3.27 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.86 (br s, 2H)</p>	<p>20</p>
<p>256</p> 	<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-(4-플루오로-3-모르폴리노페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 4H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 3.70 (s, 4H), 2.97 (s, 5H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)</p>	<p>3</p>
<p>257</p> 	<p>N-(1-(5-클로로티오펜-2-일)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 5.24 - 5.17 (m, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 5H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H).</p>	<p>3</p>

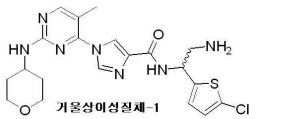
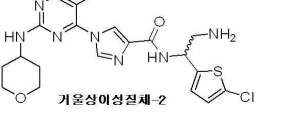
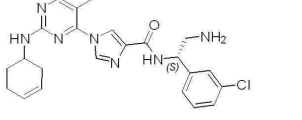
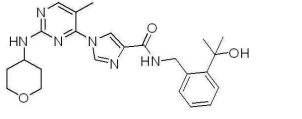
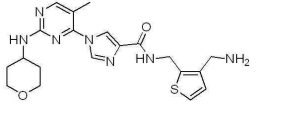
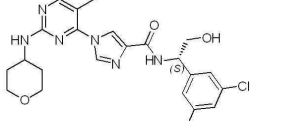
258		<p>N-(1-(3-(tert-부틸)페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.93 (t, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)</p>	3
259		<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로 사이클로프로필)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 4H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.54 (br s, 2H).</p>	20
260		<p>(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((1,3-디하이드록시프로판-2-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.89 (br, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.49 - 3.47 (m, 4H), 2.18 (s, 3H).</p>	6
261		<p>N-(2-하이드록시-1-(5-메틸티오펜-2-일)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.07 (m, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 3H), 3.74 - 3.71 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (m, 3H), 1.81 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H)</p>	3
262		<p>N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.64 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.24 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H).</p>	3
264		<p>N-((S)-2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-(((R)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.85 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.54 (br s, 2H).</p>	20
265		<p>N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-(((R)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.89 (s, 1H).</p>	3

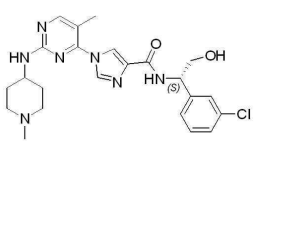
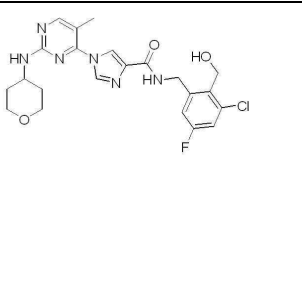
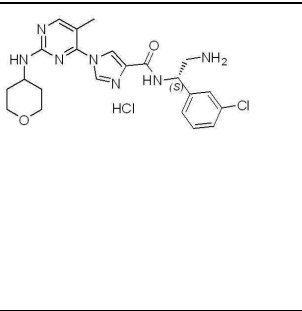
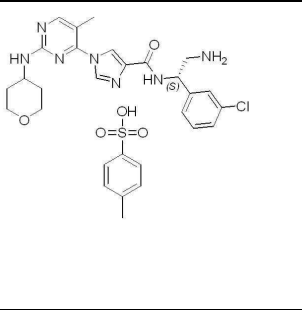
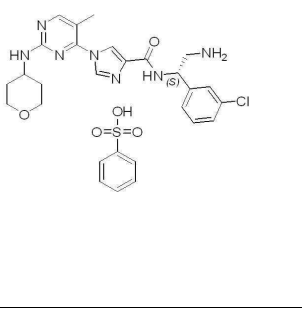
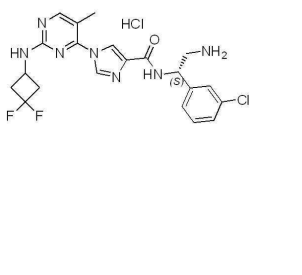
<p>266</p>		<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)</p>	<p>20</p>
<p>267</p>		<p>N-(2-아미노-1-(티오오펜-2-일)에틸)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 5.18 - 5.16 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.82 - 1.79 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 4H).</p>	<p>3</p>
<p>268</p>		<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-(옥세탄-3-일아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 - 8.08 (b, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 4.92 - 4.87 (m, 2H), 4.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.97 - 2.94 (m, 1H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.54 (bs, 2H).</p>	<p>20</p>
<p>269</p>		<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.64 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).</p>	<p>9</p>
<p>270</p>		<p>(S)-N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 5.23 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 1H).</p>	<p>3</p>
<p>271</p>		<p>N-((S)-2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-(크로만-4-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 7.17 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 6.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (br s, 2H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (br s, 1H), 1.88 (br s, 2H).</p>	<p>4</p>

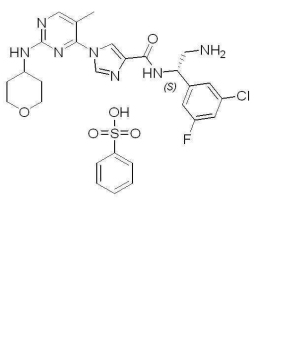
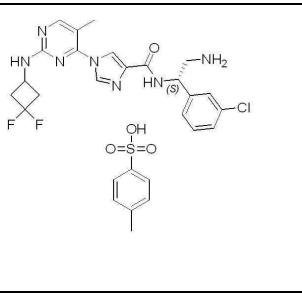
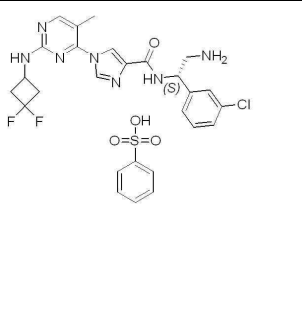
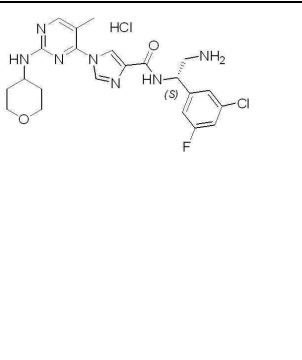
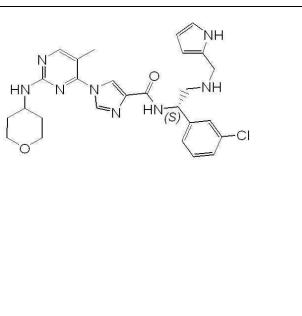
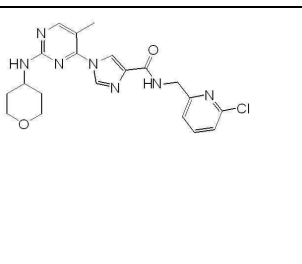
<p>272</p> 	<p>(S)-N-(2-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((3-모르폴리노페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.73 (s, 1H), 8.57 - 8.53 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.54 - 7.53 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 4H), 7.03 (t, J = 12 Hz, 1H), 4.92 - 4.91 (m, 1H), 3.70 (s, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), (NH₂ 피크는 용매와 병합됨)</p>	<p>4</p>
<p>273</p> 	<p>N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(2-((3,3-디플루오로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 5.25 - 5.22 (m, 1H), 4.75 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.18 - 4.15 (m, 1H), 2.95 - 2.19 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).</p>	<p>3</p>
<p>274</p> 	<p>N-(2-(5-클로로티오펜-2-일)에틸)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.026 - 2.92 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).</p>	<p>4</p>
<p>275</p> 	<p>(S)-N-(2-(3-클로로-5-(3-모르폴리노페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.0 (bs, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 3H), 3.38 - 3.35 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).</p>	<p>20</p>
<p>276</p> 	<p>(R)-N-(2-(3-클로로-5-(3-모르폴리노페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.0 (bs, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 3H), 3.38 - 3.35 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).</p>	<p>4</p>
<p>277</p> 	<p>(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시메틸)-1-(5-메틸-2-(1-메틸피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 - 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 4H), 6.21-6.22 (s, 1H), 5.03 - 4.98 (m, 2H), 3.72 - 3.70 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).</p>	<p>6</p>

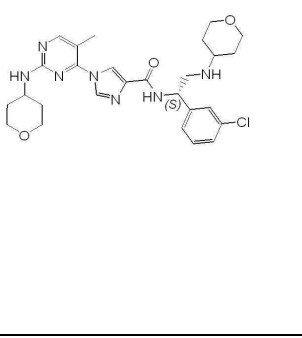
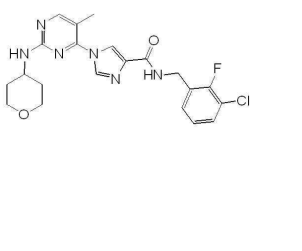
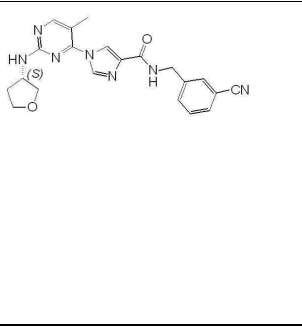
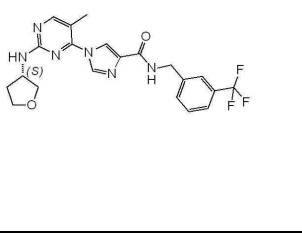
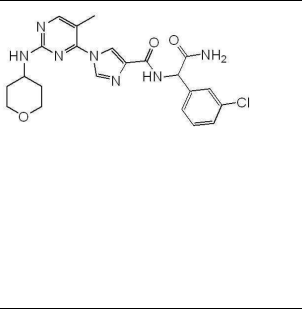
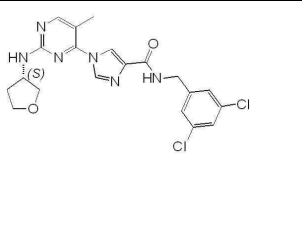
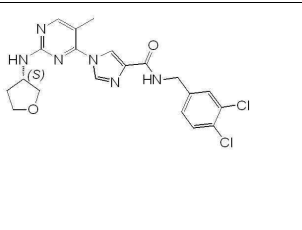
<p>278</p> 	<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-(2-(2-(3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 4.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 5H), 2.20 (s, 3H).</p>	<p>4</p>
<p>279</p> 	<p>1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-((6-메틸피리미딘-2-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 4.49 - 4.48 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 2H), 3.39 - 3.26 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.82 - 1.79 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 2H).</p>	<p>3</p>
<p>280</p> 	<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((1-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.58 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 4H), 6.21 (s, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (bs, 2H).</p>	<p>20</p>
<p>281</p> 	<p>1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-(티아졸-2-일)메틸)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.96 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.89 (bs, 1H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H);</p>	<p>3</p>
<p>282</p> 	<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-(2-(2-(3,3-디플루오로사이클로프로판-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 1H).</p>	<p>4</p>
<p>283</p> 	<p>N-(2-(아미노메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.78 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 4.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 - 3.82 (m, 4H), 3.36 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H).</p>	<p>3</p>

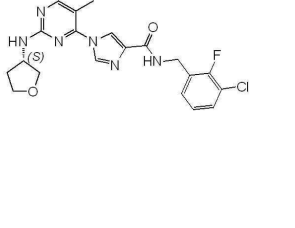
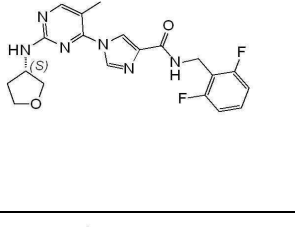
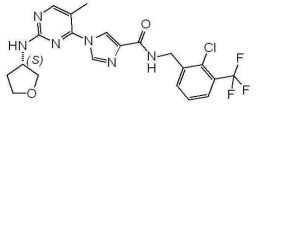
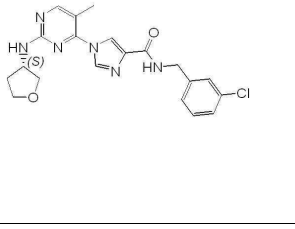
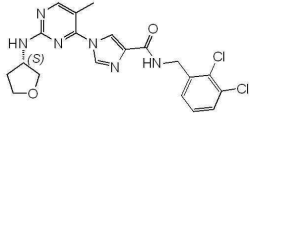
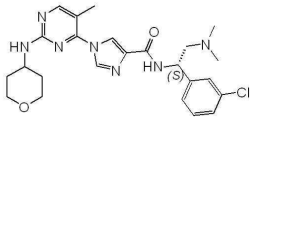
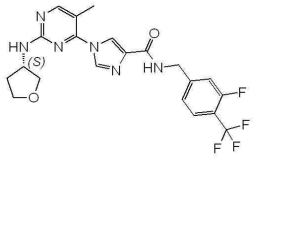
<p>284</p> 	<p>N-((3-(하이드록시 메틸)티오펴-2-일)메틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.59 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.56 (m, 2H), 4.51 - 4.49 (m, 2H), 3.88 (br s, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 3H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H).</p>	<p>3</p>
<p>285</p> 	<p>N-(2-(아미노메틸)-3-클로로벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.83 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 - 3.84(m, 4H), 3.88 - 3.26 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 11.2 Hz, 2H).</p>	<p>4</p>
<p>286</p> 	<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((4,4-디플루오로사이클로헥실)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 5H), 5.02 - 5.0 (m, 1H), 3.9 (bs, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 4H), 1.58 - 1.55 (m, 2H).</p>	<p>20</p>
<p>287</p> 	<p>N-(2-(하이드록시 메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 5.21 - 5.18 (m, 1H), 4.59 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.83 - 1.79 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H).</p>	<p>3</p>
<p>288</p> 	<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.60 (d, J = 8.4Hz1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4Hz1H), 7.24 (m, 3H), 4.93 (d, J = 8 Hz1H), 4.16 (s, 1H), 2.93 (m,5H), 2.2 (s,3H), 1.96 (s, 2H).</p>	<p>4</p>
<p>289</p> 	<p>(R)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.60 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4Hz,1H), 7.25 (m, 3H), 4.93 (d, J = 8 Hz,1H), 4.16 (s, 1H), 2.95-2.9(m, 5H), 2.2 (s, 3H).</p>	<p>4</p>

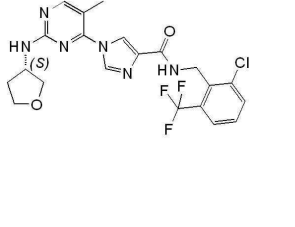
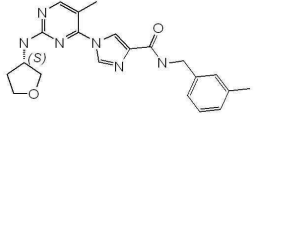
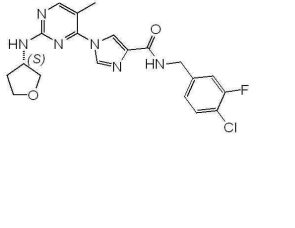
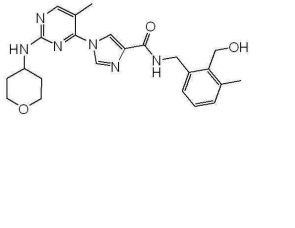
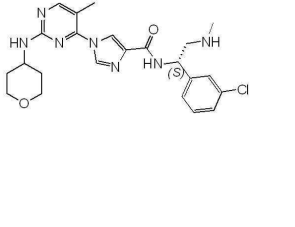
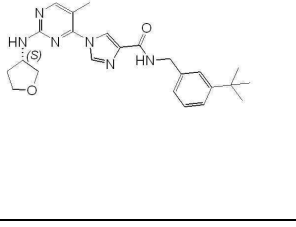
<p>290</p>  <p>거울상이성질체-1</p>	<p>N-(2-아미노-1-(5-클로로피리딘-2-일)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 (거울상이성질체 #1)</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.95(d, J = 3.6Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.4Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6Hz, 2H), 1.52 - 1.44(m, 2H).</p>	<p>4</p>
<p>291</p>  <p>거울상이성질체-2</p>	<p>N-(2-아미노-1-(5-클로로피리딘-2-일)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 (거울상이성질체 #2)</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.49 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.95(d, J = 3.6Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.4Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6Hz, 2H), 1.52-1.44(m, 2H).</p>	<p>4</p>
<p>292</p> 	<p>N-((S)-2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-(사이클로헥스-3-엔-1-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 4H), 5.62 (bs, 2H), 4.91 - 4.89 (m, 1H), 3.9 (bs, 1H), 2.94 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.87(m, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (bs, 2H), 1.89-1.87 (m, 5H).</p>	<p>20</p>
<p>293</p> 	<p>N-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.15 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (bs, 1H), 3.8 (d, 11.2 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.47 (d, J = 12.0 Hz, 2H)</p>	<p>3</p>
<p>294</p> 	<p>N-((3-(아미노메틸)티오펜-2-일)메틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90(br s, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.36 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H).</p>	<p>4</p>
<p>295</p> 	<p>(S)-N-(1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (d, J = 6.8Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.07 - 5.0 (m, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 3H), 3.71 (t, J = 8.0, 2H), 3.36 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.17 (3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H).</p>	<p>3</p>

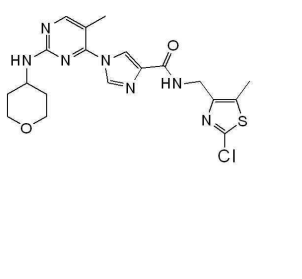
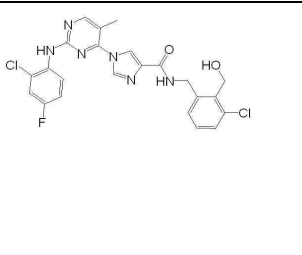
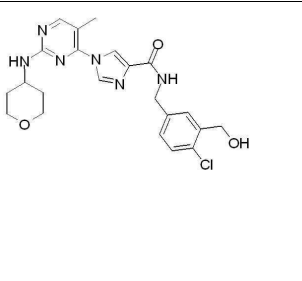
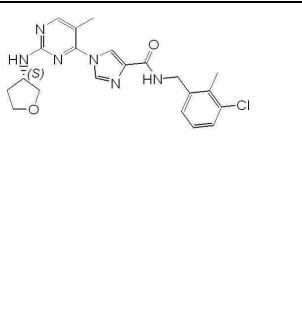
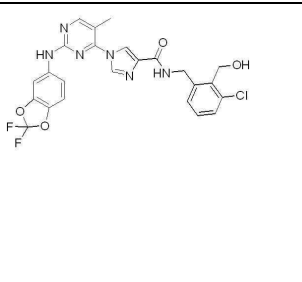
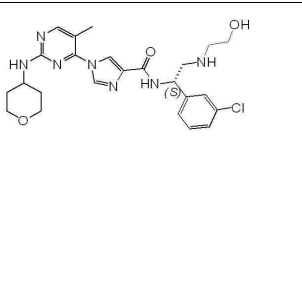
<p>296</p> 	<p>(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31(m, 4H), 5.03 (m, 2H), 3.71(t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.63(s, 1H), 2.73 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.16 - 2.14 (m, 5H), 1.95(s, 2H), 1.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)</p>	<p>6</p>
<p>297</p> 	<p>N-(3-클로로-5-플루오로-2-(4-하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.73 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 5.22 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.83 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.82 (t, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H).</p>	<p>3</p>
<p>298</p> 	<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드 염</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (br s, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 4H), 5.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H).</p>	<p>20</p>
<p>299</p> 	<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 p-톨루엔설펜산 염</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 4H), 7.09 - 7.07 (br s, 3H), 5.24 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 3H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).</p>	<p>20</p>
<p>300</p> 	<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 벤젠설펜산 염</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (br s, 3H), 7.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 4H), 7.28 (d, J = 6 Hz, 3H), 5.34 - 5.31 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.54 (m, 2H).</p>	<p>20</p>
<p>301</p> 	<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드 염</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (br s, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 3H), 5.29 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.92 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.19 (s, 3H)</p>	<p>20</p>

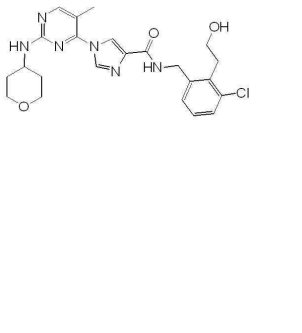
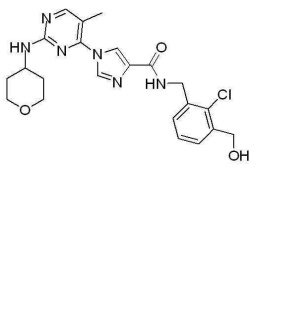
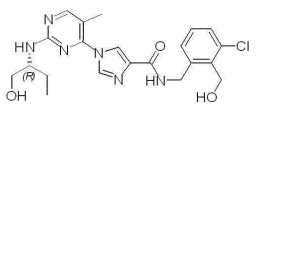
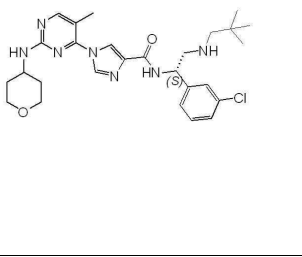
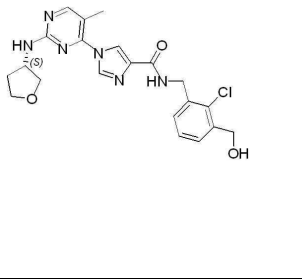
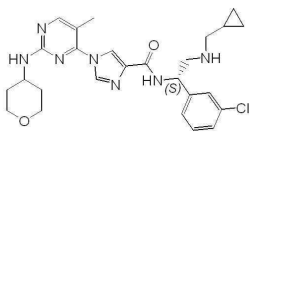
<p>302</p> 	<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 벤젠설포산염</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (br s, 3H), 7.57 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 3H), 7.28 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 5.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.41 - 3.27 (m, 3H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).</p>	<p>20</p>
<p>303</p> 	<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로 사이클로프로필)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 p-톨루엔설포산염</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.75 (br s, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 2.94 - 2.91 (m, 2H), 2.64 - 2.61 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).</p>	<p>20</p>
<p>304</p> 	<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로 사이클로프로필)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 벤젠설포산염</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (br s, 3H), 7.57 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 3H), 7.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 5.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 3.23 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.94 - 2.91 (m, 2H), 2.63 (d, J = 12 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H)</p>	<p>20</p>
<p>305</p> 	<p>(S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 하이드로클로라이드염</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (br s, 3H), 7.37 (br s, 3H), 7.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.34 - 5.31 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 3H), 3.26 - 3.23 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)</p>	<p>20</p>
<p>306</p> 	<p>(S)-N-(2-(((1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.50 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.36 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.82 - 2.79 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.47 (m, 2H).</p>	<p>20</p>
<p>307</p> 	<p>N-((6-클로로피리딘-2-일)메틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.75 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.0 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (b, 1H), 3.84 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.50 - 1.47 (m, 2H).</p>	<p>3</p>

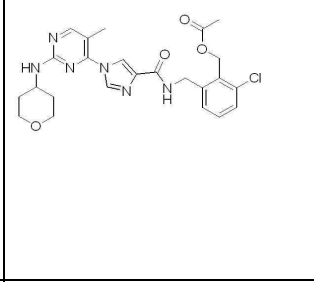
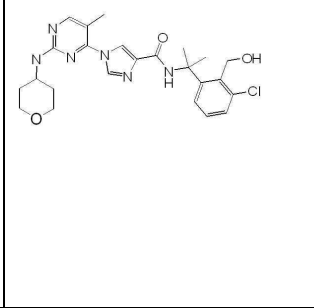
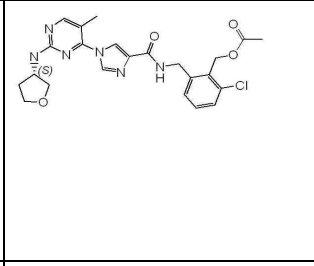
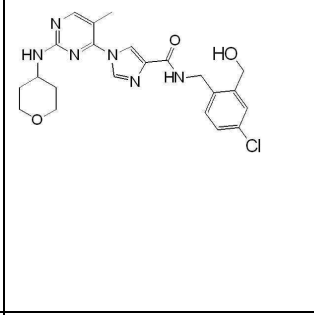
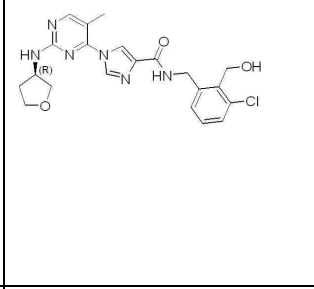
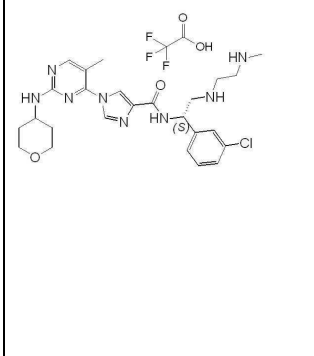
<p>308</p> 	<p>(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-((테트라하이드로피란-4-일)아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 4H), 5.01 (bs, 1H), 3.85-3.76 (m, 4H), 3.36 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H) 3.27 (s, 2H), 2.98 (bs, 1H), 2.90 (bs, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.85 (bs, 25.6 Hz, 2H), 1.74 (t, <i>J</i> = 18.8 Hz, 2H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.27 (bs, 3H).</p>	<p>20</p>
<p>309</p> 	<p>N-(3-클로로-2-플루오로벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.72 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 3H), 3.36 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.56 - 1.43 (m, 2H).</p>	<p>3</p>
<p>310</p> 	<p>(S)-N-(3-시아노벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.82 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 4.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.35 (bs, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.72 - 3.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.53 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.87 - 1.85 (m, 1H).</p>	<p>3</p>
<p>311</p> 	<p>(S)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.84 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 4H), 4.50 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.36 (bs, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.70 - 3.68 (m, 1H), 3.55 - 3.27 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 - 2.12 (m, 1H), 1.86 (bs, 1H).</p>	<p>3</p>
<p>312</p> 	<p>N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)-2-옥소에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.34 - 8.28 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 5H), 5.51 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.36 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H),</p>	<p>3</p>
<p>313</p> 	<p>(S)-N-(3,5-디클로로벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.80 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.36 (bs, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.87 - 1.85 (m, 1H).</p>	<p>3</p>
<p>314</p> 	<p>(S)-N-(3,4-디클로로벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.81 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.41 - 4.36 (m, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 1H).</p>	<p>3</p>

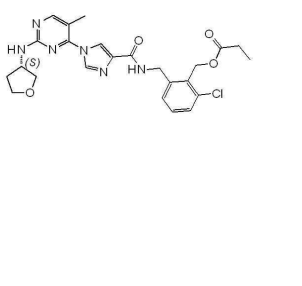
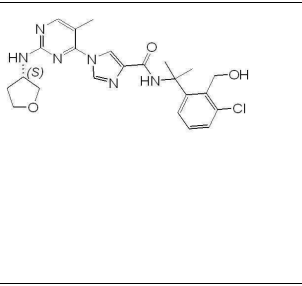
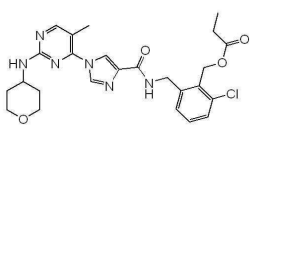
<p>315</p>		<p>(S)-N-(3-클로로-2-플루오로벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.73 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.46 7.28 (m, 1H), 7.32 7.28 (m, 1H), 7.17 (t, J = 8Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.35 (bs, 1H), 3.87 3.78 (m, 2H), 3.72 3.68 (m, 1H), 3.55 3.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 2.08 (m, 1H), 1.89 1.6 (m, 1H).</p>	<p>3</p>
<p>316</p>		<p>(S)-N-(2,6-디플루오로벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (bs, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.55(d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.38 (bs, 1H), 3.88 3.83 (m, 2H), 3.73 3.71 (m, 1H), 3.57 (bs, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16 2.13 (m, 1H), 1.90 (bs, 1H).</p>	<p>3</p>
<p>317</p>		<p>(S)-N-(2-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.82 (bs, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz 1H), 7.61 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.54 7.51 (m, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.36 (bs, 1H), 3.88 3.79 (m, 2H), 3.73 3.69 (m, 1H), 3.56 - 3.54 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16 2.11 (m, 1H), 1.90 1.87 (m, 1H).</p>	<p>3</p>
<p>318</p>		<p>(S)-N-(3-클로로벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 4H), 4.42 (d, J = 6.4Hz, 2H), 4.35 (bs, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H).</p>	<p>3</p>
<p>319</p>		<p>(S)-N-(2,3-디클로로벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.82 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.42 (bs, 1H), 3.94-3.84 (m, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.61 - 3.33 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 1.93-1.92 (m, 1H).</p>	<p>3</p>
<p>320</p>		<p>(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-(디메틸아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.41-8.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (q, J = 6 Hz, 3H), 7.26 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.85 (d, J = 16 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 12 Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.18 (s, 10 H), 1.80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.52 - 1.44(m, 2H).</p>	<p>20</p>
<p>321</p>		<p>(S)-N-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.89 - 8.86 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (bs, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 4.50 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H) 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (q, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.86 (t, 1H), 1.22 (s, 1H).</p>	<p>3</p>

322		(S)-N-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.77-7.75 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 4.70 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 1H).	3
323		(S)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-(3-메틸벤질)-1H-이미다졸-4-카복사마이드	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.59 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.11 - 7.09 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 1H).	3
324		(S)-N-(4-클로로-3-플루오로벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.79 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H).	3
325		N-(2-(하이드록시메틸)-3-메틸벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 - 8.44 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.99 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.56 (m, 2H), 3.85 (m, $J = 14.8$ Hz, 3H), 3.36 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.81 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.22 (s, 1H).	3
326		(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.53 - 1.43 (q, 2H), 1.22 (s, 1H).	20
327		(S)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-(3-tert-부틸벤질)-1H-이미다졸-4-카복사마이드	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.607 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), δ 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), δ (m, 1H), δ (m, 1H), 2.197 (s, 3H), δ (q, 1H), δ (q, 1H), 1.25 (s, 9H).	3

<p>328</p> 	<p>N-((2-클로로-5-메틸티아졸-4-일)메틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 3H), 3.36 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).</p>	<p>3</p>
<p>329</p> 	<p>N-(3-클로로-2-(4-하이드록시메틸)벤질)-1-(2-((2-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.63 (t, J = 6Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.50-7.47 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 4H), 5.24 (t, J = 4.8Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.6 (d, J = 6, 2H), 2.25 (s, 3H).</p>	<p>3</p>
<p>330</p> 	<p>N-(4-클로로-3-(4-하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (t, J = 6Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8Hz, 1H), 5.34 (t, J = 4Hz, 1H), 4.51 (d, J = 4Hz, 2H), 4.21 (d, J = 4Hz, 2H), 3.90 (bs, 1H), 3.84 (d, J = 12Hz, 2H), 3.39 - 3.03 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 1.52 - 1.044 (m, 2H).</p>	<p>3</p>
<p>331</p> 	<p>(S)-N-(3-클로로-2-메틸벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60-7.58 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.31-7.29 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4Hz, 1H), 7.136 (t, J = 15.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 2 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, J = 19.2 Hz, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 2.30 (s, J = 1.4Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13- 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 1 H).</p>	<p>3</p>
<p>332</p> 	<p>N-(3-클로로-2-(4-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68-8.65 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 5.25 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 6.4Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (s, 1H).</p>	<p>3</p>
<p>333</p> 	<p>(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-((2-하이드록시에틸)아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 5.07 - 5.04 (m, 1H), 4.41 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.42-3.27 (m, 4H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.57 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.66 (br s, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).</p>	<p>20</p>

<p>334</p> 	<p>N-(3-클로로-2-하이드록시메틸벤질)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.64-8.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.10 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.81(d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.21 (s, 1H).</p>	<p>3</p>
<p>335</p> 	<p>N-(2-클로로-3-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 8.61 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.853.82 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 10.8Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.52 1.45 (m, 2H).</p>	<p>3</p>
<p>336</p> 	<p>(R)-N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(2-((1-하이드록시부탄-2-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 8.61 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.33 7.23 (m, 3H), 6.97 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61-4.54 (m, 3H), 3.81 (br s, 1H), 3.45 3.41 (m, 1H), 3.36 3.27 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.66 1.61 (m, 1H), 1.44 1.37 (m, 1H), 0.85 (t, J = 6.8Hz, 3H).</p>	<p>3</p>
<p>337</p> 	<p>(S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-(네오펜틸아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 5.05 (q, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 3H), 3.36 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.53-1.43 (m, 3H), 0.80 (s, 9H).</p>	<p>20</p>
<p>338</p> 	<p>(S)-N-(2-클로로-3-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.19 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 5.34 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.58 4.50 (m, 4H), 4.35 (br s, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.69 (q, 1H), 3.55-3.27 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.14 2.12 (m, 1H), 1.89 1.86 (m, 1H).</p>	<p>3</p>
<p>339</p> 	<p>1-[5-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노]-1H-이미다졸-4-카복실산 [(S)-1-(3-클로로페닐)-2-(사이클로프로필아미노)에틸]-아마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 7.27 (m, 4H), 5.05 5.02 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 3H), 3.36 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.01-2.86 (m, 2H), 2.38-2.37 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.21 (br s, 1H), 0.93-0.83 (m, 1H), 0.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.03 (d, J = 4.0, 2Hz).</p>	<p>20</p>

<p>340</p> 	<p>2-클로로-6-((1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드)메틸)벤질 아세테이트</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.42 7.35 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 4.48 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.85 3.82 (m, 3H), 3.36 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.80 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.49 1.47 (m, 2H).</p>	<p>3</p>
<p>341</p> 	<p>N(2-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)페닐)프로판-2-일)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.98 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 4.84 (s, 3H), 3.84 - 3.82 (m, 3H) 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.80 (s, 7H), 1.49 - 1.44 (m, 2H).</p>	<p>3</p>
<p>342</p> 	<p>(S)-2-클로로-6-((1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드)메틸)벤질 아세테이트</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.64 - 8.61 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.55 - 4.54 (m, 2H), 4.34 (br s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.88 - 1.85 (m, 1H).</p>	<p>3</p>
<p>343</p> 	<p>N-(4-클로로-2-하이드록시메틸벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.33 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.84 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.81 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.21 (s, 1H).</p>	<p>3</p>
<p>344</p> 	<p>(R)-N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.63 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 5.24 - 5.22 (m, 1H), 4.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.34 (br s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.88 - 1.84 (m, 1H)</p>	<p>3</p>
<p>345</p> 	<p>((S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-((2-메틸아미노)에틸)아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드 2,2,2-트리플루오로아세테이트</p>	<p>¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 4H), 5.41 (s, 1H), 3.90 (br s, 9H), 3.86 - 3.83 (m, 4H), 3.60 - 3.44 (m, 2H), 3.38 - 3.25 (m, 6H), 2.61 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.50 - 1.49 (m, 2H)</p>	<p>20</p>

<p>346</p> 	<p>(S)-2-클로로-6-((1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드)메틸)벤질 프로피오네이트</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.64 - 8.61 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.36 (br s, 1H) 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.00 - 0.99 (m, 3H).</p>	<p>3</p>
<p>347</p> 	<p>(S)-N-(2-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)페닐)프로판-2-일)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.35 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.0 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 4.83 (s, 3H), 4.33 (br s, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.7 - 3.67 (m, 1H), 3.53 - 3.52 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 1.9 - 1.85 (m, 1H), 1.80 (s, 6H).</p>	<p>3</p>
<p>348</p> 	<p>2-클로로-6-((1-(5-메틸-2-((테트라하이드로피리딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드)메틸)벤질 프로피오네이트</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 4.54 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.36 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.24 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>	<p>3</p>

[0905] 실시예 34. 생물학적 검정

[0906] **ERK1 및 ERK2 HTRF(생화학적) 검정**

[0907] 이러한 검정은 동종 시간차 형광(HTRF) 기법을 채택하였다. 화합물을 검정 완충액(50 mM 트리스 pH=7.5, 1 mM EGTA, 2 mM DTT, 10 mM MgCl₂, 0.1% Tween-20) 중 0.0005 내지 10 μM 범위의 농도로 절반-로그씩 연속 희석하고, 20 μL의 기질-ATP 혼합물[1 μM 바이오틴-LC-미엘린 염기성 단백질(MBP) 유도체화 펩타이드(Anaspec)-24 μM ATP(Sigma)]을 검정 플레이트의 각각의 웰로 첨가하였다. 이어서 10 μL의 효소 혼합물[검정 완충액 중 25 nM ERK1 또는 ERK2(Jubilant Biosys)]을 각 웰로 첨가하였다. 플레이트를 진탕하며 60분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. HTRF 혼합물[HTRF 완충액(50 mM 트리스-HCl pH=7.5, 100 mM NaCl, 0.1% BSA, 0.05% Tween20, 0.5 mM EDTA) 중 625 nM LANCE® Ultra 유로폼-항-포스포-MBP(Perkin Elmer) 및 2 nM Phycolink® 스트렙타비딘-알로피코시아닌(SA-APC)(Prozyme)]을 제조하고, 75 μL의 상기 혼합물을 HTRF 플레이트로 첨가하였다. 실온에서 60 min 동안 인큐베이션 후, 10 μL의 반응 혼합물을 HTRF 검정 플레이트로 옮기고 진탕하며 실온에서 45 min 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 HTRF 방식(여기 337 nm, 방출 665 & 620 nm)으로 Pherastar를 이용하여 판독하였다. 이후 IC₅₀ 값(절반 최대 억제 농도값)을 GraphPad Prism® 5 소프트웨어에서 에스자형 용량-반응 곡선(가변 경사)을 이용하여 결정하였다. 본 발명의 화합물은 이러한 검정에서 결정된 바와 같이 ERK1 및 ERK2의 억제를 유도하였다. 대표 데이터를 표 2에 제공한다.

[0908] **세포 증식(Alamar Blue) 검정**

[0909] HT-29(결장직장암종, B-RafV600E), HCT116(결장직장암종, K Ras G13D), A375(흑색종, B-RafV600E) 및 SK-Mel2(흑색종, NRAS Q61R) 세포(ATCC, USA에서 획득함)를 96-웰 조직 배양 플레이트에 접종하고(5000 세포/웰) 16~24시간 동안 37°C/5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 3-배 연속 희석으로 제조된 전형적으로 0.0005 내지 10 μM의 농도로, 화합물을 처리하였다. 이어서 플레이트를 가습 환경에서 37°C/5% CO₂에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서 Alamar Blue™ 시약(최종 농도 1X)을 각 웰로 첨가하고 1~3 h 동안 37°C/5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 540 nm 여기 및 590 nm 방출 파장에서 형광 판독장치 상에서 판독하였다. 이후 IC₅₀ 값을 GraphPad Prism® 5 소프트웨어를 이용해서 에스자형 용량-반응 곡선(가변 경사)을 이용하여 결정하였다. 본 발명의 화합물은 이러한 검정에서 결정된 바와 같이 HT-29, HCT116, A375 및 SK-Mel2 세포 증식의

억제를 유도하였다. HT-29 및 HCT116 세포 증식 검정에 대한 대표 데이터를 표 2에 제공한다.

[0910] **포스포-RSK1(S380) ELISA 검정**

[0911] HT-29 세포(결장직장암종, B-RafV600E); ATCC, USA에서 수득됨)를 96-웰 플레이트에 접종하고(60,000 세포/웰) 하룻밤 동안 37°C/5% CO₂에서 인큐베이션한 후 2 h 동안 원하는 화합물 희석물로 처리하였다. 배지를 제거하고, 세포를 빙냉 1X PBS로 1회 헹군 후, 1 mM PMSF를 함유하는 0.070 mL 빙냉 1X 세포 용해 완충액을 각 웰로 첨가하고, 플레이트를 4°C에서 2 h 30 min 동안 진탕장치 상에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 4°C에서 20 min 동안 원심분리하고(x4000 rpm) 상청액을 새 플레이트로 옮겼다. 세포 용해액을 1:1 비로 샘플 희석제로 희석하였다. 이어서 ELISA를 제조업체의 프로토콜(PathScan® 포스포-RSK1(Ser380) 샌드위치 ELISA 키트, Cell Signaling Technologies)에 따라 수행하였다. STOP 용액을 첨가한 후 플레이트를 30 min 내에 450 nm에서 판독하였다. 이후 IC₅₀ 값을 GraphPad Prism® 5 소프트웨어에서 에스자형 용량-반응 곡선(가변 경사)을 이용하여 결정하였다. 본 발명의 화합물은 이러한 검정에서 결정된 바와 같이 RSK1(S380)의 인산화(ERK1/2의 하류 표적)를 억제하였다. 대표 데이터를 표 2에 제공한다.

[0912] **종양 이종이식편 모델에서의 생체내 연구**

[0913] **종양 세포 임플란트 및 동물의 무작위화**

[0914] 8~10주령, 체중 범위 23~25 g의 Foxn1 nu/nu 계통 암컷 마우스(Charles River Laboratories, USA에서 수득함)를 종양 이종이식편 유효성 연구를 위해 이용하였다. 인간 암 세포주(예컨대 흑색종 A375, 결장직장 HT29, 췌장 BxPC3, 결장직장 HCT116, 및 폐 A549)를 먼저 시험관내 성장시킨 후, 100 µl의 무혈청 배지 중 약 5백만(5x10⁶)개의 이러한 세포를 동량의 매트릭젤과 혼합하고, 전체 혼합물을 마우스의 우측 넓다리 영역에서 피하 주사하였다. 종양을 주사 1주 후 주기적으로 Vernier 캘리퍼로 측정하였다. 종양 부피가 120~150 mm³에 도달한 후(주사 후 약 3~4주), 동물을 이들의 종양 부피가 모든 군에서 대략 동일해지도록 상이한 군으로 무작위화하였다.

[0915] **종양 성장 억제의 생체내 유효성 결정**

[0916] PO 투여를 위해, 화합물을 0.5% 메틸 셀룰로스 및 0.01% Tween 80을 함유하는 제형물로 제조하였다. IV, SC, 또는 IP 투여를 위해, 화합물을 6% 솔루톨- 에탄올(1:1), 6% DMSO 및 88% 식염수 중 제조하였다. 동물에 요구되는 용량에서 QD 또는 BID로 PO, IP 또는 SC 경로를 통해 특정 제형물로 제조된 화합물을 투여하였다. 종양 크기 및 체중을 주 2회 또는 3회 측정하였다. 종양을 승인된 프로토콜에 따라 동물의 안락사 후 연구 말기에 수확하였다. 수확한 종양으로부터, 일부분을 급속 냉동하여 PK 연구를 위해 제출하였고, 다른 부분을 균일화하고 균질물을 웨스턴 블롯팅을 이용하여 표적 억제에 대해 시험하였다. 종양을 수확하기 전에, 혈액(약 200 µl)을 PK 연구를 위해 안구 방혈로 수집하였다.

[0917] 특정된 관찰일의 평균 종양 부피로부터 처리 첫째 날(개시일)의 평균 종양 부피를 감산하여 각각의 처리군(T) 및 대조군(C)에 대한 종양 부피 변화(Δ 부피)를 계산하였다. 이러한 값을 이용하여 다음 공식을 이용해서 성장 백분율(T/C%)을 계산하였다:

[0918] $T/C\% = (\Delta T / \Delta C) \times 100$, 식 중 $\Delta T > 0$, 또는

[0919] $T/C\% = (\Delta T / \Delta T_i) \times 100$, 식 중 $\Delta T < 0$ 이고 T_i 는 실험 개시 시 평균 종양 부피이다.

[0920] 종양 성장 억제 백분율을 $[100 - T/C\%]$ 로 계산하였다. 체중 변화 백분율을 $[(\text{명시된 관찰일의 체중} - \text{개시일의 체중}) / \text{개시일의 체중}] \times 100$ 으로 계산하였다.

[0921] **결과**

[0922] 본 발명의 화합물은 이러한 생체내 종양 이종이식편 연구에서 활성이 있었다. 예를 들어, B-RAF V600E 돌연변이를 보유하는 인간 흑색종 이종이식편 모델(A375)에서, 실시예 201 및 실시예 211의 화합물은 17일 동안 50 mg/kg BID로 경구 투여되는 경우, 대략 70 내지 76% 종양 성장 억제를 유도하였다. 어느 화합물에 있어서도 상기 용량에서 유의미한 체중 감소는 관찰되지 않았다. 약력학 검정에서, 실시예 201 및 실시예 211의 화합물은 비히클 대조군과 비교되는 경우, 50 mg/kg PO로 투여 1 h 후에 수확된 A375 종양 샘플에서 측정된 바와 같이, 포스포-RSK(ERK1/2의 하류 표적)의 약 66 및 84%의 억제를 각각 유도하였다. 또한, 상기 동일 모델(A375)에서, 실시예 255, 실시예 225a, 및 실시예 259의 화합물은 19일 동안 50 mg/kg BID로 경구 투여되는 경우, 대략 70 내지 90% 종양 성장 억제를 유도하였다. 어느 화합물에 있어서도 상기 용량에서 유의미한 체중 감소는 관찰되지

않았다.

- [0923] B-RAF V600E 돌연변이를 보유하는 인간 결장암 이종이식편 모델(HT-29)에서, 실시예 201의 화합물은 20일 동안 50 mg/kg BID로 경구 투여되는 경우, 대략 50% 종양 성장 억제를 유도하였다. 상기 연구에서 상기 용량으로는 유의미한 체중 감소가 관찰되지 않았다.
- [0924] 인간 췌장암종 이종이식편 모델, BxPC3(야생형 KRAS)에서, 실시예 201의 화합물은 25일 동안 50 mg/kg BID로 경구 투여되는 경우, 약 63% 종양 성장 억제를 유도하였다. 상기 연구에서 상기 용량으로는 유의미한 체중 감소가 관찰되지 않았다.
- [0925] 인간 결장암 이종이식편 모델(HCT116; KRAS 돌연변이 보유)에서, 실시예 259, 실시예 225a, 및 실시예 275의 화합물은 24일 동안 50 mg/kg BID로 경구 투여되는 경우, 대략 90~100% 종양 성장 억제를 유도하였다. 상기 연구에서 상기 용량으로는 유의미한 체중 감소가 관찰되지 않았다.
- [0926] 인간 폐암종 이종이식편 모델(A549; KRAS 돌연변이 보유)에서, 실시예 304, 실시예 302 및 실시예 300의 화합물은 20일 동안 50 mg/kg BID로 경구 투여되는 경우, 약 65 내지 82% 종양 성장 억제를 유도하였다. 상기 연구에서 상기 용량으로 유의미한 체중 감소가 관찰되지 않았다.

표 2

- [0927] 생화학적, 기계적 및 증식 세포-기반 검정 결과

화합물 #	생화학적 검정 ¹		기계적 세포 검정 ²	세포 증식 검정 ²	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
1	A	A	NA	NA	E
2	A	B	NA	E	E
3	B	B	NA	E	E
4	E	E	NA	E	E
5	C	NA	NA	NA	NA
6	A	A	E	E	E
7	B	B	NA	E	E
9	NA	E	NA	NA	NA
10	NA	E	NA	NA	NA
11	NA	E	NA	NA	NA
12	A	A	E	E	E
13	C	C	NA	NA	NA
14	C	C	NA	NA	E
15	B	NA	NA	NA	E
16	C	B	NA	NA	E
18	A	C	E	E	E
20	A	A	NA	NA	E
21	A	A	E	E	E
22	C	B	NA	E	E
23	A	A	E	D	E
24	A	A	E	E	E
25	A	NA	NA	NA	NA
26	A	NA	NA	NA	NA
27	NA	NA	NA	NA	NA
28	B	B	NA	NA	NA
29	A	A	C	C	D
30	A	A	NA	E	E
31	A	A	D	C	D
32	A	A	D	E	E
33	A	A	E	NA	E
34	A	A	E	NA	E
35	A	A	NA	NA	E
36	C	A	NA	NA	E
37	C	A	NA	E	D
38	A	A	E	E	E

39	B	A	NA	E	E
40	B	B	NA	E	E
41	C	A	NA	E	E
42	A	A	D	C	C
43	E	E	NA	NA	NA
44	B	A	NA	E	E
45	A	A	NA	E	E
46	A	A	NA	E	E
47	A	A	C	B	C
48	A	A	C	C	D
49	B	A	NA	E	E
50	NA	A	NA	E	E
51	C	B	NA	E	E
52	NA	C	NA	NA	NA
53	C	C	NA	NA	NA
54	B	A	NA	E	E
55	B	B	NA	E	E
56	NA	C	NA	NA	NA
57	A	A	NA	E	E
58	A	A	D	D	E
59	B	A	C	C	C
60	A	A	A	A	B
61	NA	D	NA	NA	NA
62	A	A	D	D	D
63	A	A	C	D	D
64	A	A	D	C	D
65	NA	A	A	B	B
66	A	A	B	C	D
67	A	A	D	E	E
68	A	A	A	B	B
69	A	A	D	D	D
70	A	A	C	E	D
71	A	A	C	D	E
72	A	A	A	D	E
73	A	A	E	D	D
74	A	A	D	D	E
75	A	A	D	D	E
76	A	A	C	D	E
77	A	A	B	D	E
78	A	A	NA	E	E
79	C	A	NA	E	E
80	A	A	E	E	E
81	A	A	NA	E	E
82	B	A	NA	E	E
83	C	A	NA	E	E
84	A	A	NA	E	E
85	C	C	NA	E	E
86	B	B	NA	E	E
87	A	A	B	C	D
88	A	A	NA	E	E
89	C	A	NA	E	E
90	C	A	NA	E	E
91	A	A	D	D	E
92	A	A	NA	D	E
93	A	A	A	A	A
94	A	A	D	NA	D
95	B	A	C	C	D
96	A	A	C	C	D

97	NA	C	NA	E	E
98	A	A	NA	NA	NA
99	C	C	NA	E	E
100	B	A	C	E	E
101	A	A	NA	D	E
103	C	A	NA	E	E
104	NA	C	NA	E	E
105	A	A	B	E	E
106	A	A	B	D	E
107	A	A	D	D	D
108	A	A	NA	E	E
109	A	A	C	E	E
110	B	A	E	E	E
111	B	A	NA	E	E
112	A	A	NA	NA	E
113	B	A	B	B	B
114	A	A	B	D	C
115	A	A	C	E	E
116	A	A	D	E	E
117	C	B	D	E	E
118	B	A	C	B	D
119	NA	C	NA	E	E
120	NA	C	NA	E	E
121	A	A	C	C	C
122	NA	E	NA	NA	NA
123	A	A	B	C	D
124	A	A	D	D	E
125	A	A	B	C	C
126	A	A	B	B	A
127	A	A	D	E	E
128	A	A	D	D	E
129	A	A	D	E	E
130	C	C	D	E	E
131	A	A	C	C	C
132	A	A	D	D	D
133	A	A	C	C	D
134	NA	D	NA	NA	NA
135	A	A	D	NA	NA
136	B	A	E	D	D
137	A	A	B	C	B
138	A	A	B	B	B
139	A	A	A	C	B
140	A	A	E	D	D
141	A	A	E	E	E
142	A	A	C	D	D
143	A	A	C	D	C
145	E	D	E	NA	NA
146	A	A	B	D	D
147	B	A	E	E	E
148	A	A	D	D	D
149	B	A	E	E	E
150	C	A	D	E	E
151	A	A	B	A	D
152	A	A	B	B	D
153	C	C	E	E	E
154	A	A	C	D	B
155	A	A	B	C	D
156	A	A	C	C	D

157	A	A	C	C	D
158	C	B	E	D	D
159	B	A	D	D	D
160	A	A	D	E	E
161	A	A	A	A	C
162	A	A	A	B	D
163	A	A	B	D	E
164	A	A	D	D	E
165	A	A	D	E	E
166	A	A	C	D	E
167	A	A	D	D	E
168	A	B	D	E	E
169	B	B	D	C	D
170	A	A	E	D	E
171	A	A	E	D	E
172	A	A	B	D	C
173	A	A	B	B	B
174	A	A	E	E	E
175	A	A	B	A	C
176	A	A	D	D	E
177	A	A	B	A	B
178	C	C	C	E	D
179	A	A	D	D	D
180	A	A	C	D	E
181	A	A	D	E	E
182	A	A	D	D	C
183	B	A	D	E	E
184	A	A	D	D	C
185	A	A	C	C	C
186	A	A	D	D	C
187	A	A	C	C	D
188	C	C	E	E	E
189	C	D	NA	NA	NA
190	A	B	C	E	E
191	A	B	B	C	D
192	A	A	C	C	E
193	C	C	D	E	E
194	A	A	C	C	D
195	A	A	B	B	D
196	A	A	D	D	D
197	A	A	C	D	E
198	A	A	D	D	D
199	A	A	D	D	E
201	A	A	B	A	D
202	B	B	E	D	E
203	C	C	NA	E	E
204	B	B	D	D	E
205	A	A	B	B	C
206	A	A	D	D	E
207	A	A	D	C	E
208	A	A	NA	D	E
209	A	A	NA	E	E
211	A	A	A	A	B
212	A	A	D	D	E
213	A	A	C	B	C
214	A	A	E	E	E
215	B	A	D	C	E
216	A	A	D	C	D

217	C	C	NA	E	E
218	C	D	NA	E	E
219	A	A	C	B	D
220	A	A	C	B	D
221	A	A	NA	C	D
222	C	B	NA	E	E
223	A	A	NA	C	C
225	A	A	A	A	A
225a	A	A	A	A	A
225b	A	A	B	A	D
226	A	A	NA	C	E
227	A	A	NA	B	E
228	C	C	NA	NA	NA
229	A	A	NA	A	D
230	A	A	NA	D	E
231	A	A	NA	NA	NA
232	A	A	NA	NA	NA
233	A	A	A	NA	E
234	A	A	D	NA	NA
235	A	A	B	NA	B
236	A	A	A	A	A
237	A	A	C	NA	E
238	A	A	C	NA	D
239	A	A	D	NA	E
240	A	A	B	NA	C
241	A	A	C	NA	E
242	A	A	C	NA	D
243	A	A	D	NA	E
245	A	A	C	NA	D
246	A	A	E	NA	E
247	A	A	A	NA	E
248	A	A	B	NA	A
249	D	C	D	NA	D
250	D	C	D	NA	E
251	A	A	A	NA	C
252	A	A	B	NA	C
253	A	A	D	NA	E
254	A	A	B	NA	A
255	A	A	A	A	A
256	A	A	A	NA	A
257	A	A	C	NA	E
258	A	A	C	NA	D
259	A	A	B	B	A
260	A	A	E	NA	E
261	A	A	D	NA	E
262	A	A	A	NA	D
264	A	A	A	NA	B
265	A	A	C	NA	B
266	A	A	A	NA	A
267	A	A	B	NA	B
268	A	A	A	NA	A
269	A	A	A	NA	A
270	A	A	B	A	A
271	A	A	A	NA	A
272	A	A	C	NA	B
273	A	A	B	NA	A
274	A	A	B	NA	A
275	A	A	A	A	A

276	A	A	B	C	D
277	A	A	D	C	C
278	A	A	A	NA	A
279	A	A	B	NA	D
280	A	A	A	A	A
281	A	A	B	D	E
282	A	A	A	A	A
283	A	A	D	D	E
284	A	A	D	C	D
285	A	A	A	A	B
286	A	A	A	A	A
287	A	A	D	A	C
288	A	A	B	A	A
289	C	B	D	NA	E
290	A	A	A	A	A
291	A	A	C	C	D
292	A	A	A	NA	A
293	A	A	D	NA	D
294	A	A	E	NA	NA
295	A	A	A	NA	NA
296	A	A	D	NA	NA
297	A	A	C	A	B
298	A	A	NA	NA	NA
299	A	A	NA	NA	NA
300	A	A	NA	NA	NA
301	NA	NA	NA	NA	NA
302	A	A	NA	NA	NA
303	A	A	NA	NA	NA
304	A	A	NA	NA	NA
305	A	A	NA	NA	NA
306	A	A	B	A	A
307	A	A	D	D	NA
308	A	A	D	E	C
309	A	A	D	C	D
310	C	A	E	E	E
311	B	A	D	NA	E
312	A	A	D	NA	E
313	A	A	C	NA	E
314	A	A	C	NA	E
315	A	A	E	E	E
316	D	C	E	E	E
317	B	A	E	E	E
318	A	A	D	D	E
319	A	A	D	E	E
320	A	A	C	C	D
321	B	A	D	E	E
322	D	D	E	E	E
323	A	A	C	E	E
324	A	A	D	E	E
325	NA	NA	NA	NA	NA
326	A	A	A	A	A
327	A	A	B	D	E
328	A	A	C	C	E
329	A	A	A	A	C
330	A	A	C	D	E
331	A	A	A	D	D
332	A	A	A	D	C
333	A	A	A	A	A

334	A	A	A	A	A
335	A	A	B	C	E
336	A	A	A	A	B
337	A	A	B	B	D
338	A	A	D	E	D
339	A	A	A	A	A
340	A	A	A	A	A
341	A	A	C	D	D
342	A	A	B	A	A
343	A	A	B	C	C
344	A	A	NA	NA	NA
345	A	A	E	D	D
346	B	A	NA	NA	NA
347	C	B	NA	NA	NA
348	A	A	NA	NA	NA

[0928] ¹ **생화학적 검정:** IC₅₀ 값; **A:** ≤50 nM, **B:** >50 내지 100 nM, **C:** >100 내지 500 nM, **D:** >500 nM 내지 2.5 μM, **E:** >2.5 μM, **NA:** 데이터를 이용할 수 없음

[0929] ² **기계적 세포 검정 및 세포 증식 검정:** IC₅₀ 값; **A:** ≤100 nM, **B:** >100~250 nM, **C:** >250~500 nM, **D:** >500 nM~2.5 μM, **E:** >2.5 μM; **NA:** 데이터를 이용할 수 없음.

[0930] 하나의 구현예에서, 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택되었다:

[0931] (S)-1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;

[0932] 1-(2-(벤조푸란-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;

[0933] 1-(2-(벤조푸란-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;

[0934] N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;

[0935] (S)-N-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;

[0936] 1-(2-((2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;

[0937] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;

[0938] N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;

[0939] N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;

[0940] N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((R)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;

[0941] 1-(2-(크로만-6-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;

[0942] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로-3-모르폴리노페닐)아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;

[0943] N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복

사마이드;

- [0944] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)-아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0945] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((4-모르폴리노페닐)-아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0946] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0947] (R)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0948] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0949] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-플루오로-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0950] N-(2-하이드록시-1-(티오펜-2-일)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0951] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0952] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0953] (S)-N-(2-((1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0954] (S)-N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0955] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0956] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-((2-하이드록시에틸)아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드; 및
- [0957] N-(3-클로로-5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체.
- [0958] 하나의 구현예에서, 각각의 이전 구현예에서 정의된 화학식 I의 화합물은 실질적으로 순수한 입체이성질체이다.
- [0959] 하나의 구현예에서, 조성물은 각각의 이전 구현예에서 정의된 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.
- [0960] 하나의 구현예에서, 조성물은 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다:
- [0961] (S)-1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0962] 1-(2-(벤조푸란-5-일아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0963] 1-(2-(벤조푸란-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;

- [0964] N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0965] (S)-N-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0966] 1-(2-((2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0967] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0968] N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0969] N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0970] N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((R)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0971] 1-(2-(크로만-6-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0972] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로-3-모르폴리노페닐)아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0973] N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0974] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)-아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0975] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((4-모르폴리노페닐)-아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0976] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0977] (R)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0978] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0979] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-플루오로-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0980] N-(2-하이드록시-1-(티오펜-2-일)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0981] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0982] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0983] (S)-N-(2-((1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0984] (S)-N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0985] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-

4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;

- [0986] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-((2-하이드록시에틸)아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드; 및
- [0987] N-(3-클로로-5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드.
- [0988] 하나의 구현예에서, 상기 각각의 조성물은 추가 치료제를 추가로 포함한다.
- [0989] 하나의 구현예에서, ERK1/2의 억제에 의해 치료가능한 상태의 치료 방법은 적어도 상태의 진행을 지연하기 위해 각각의 이전 구현예에서 정의된 적어도 하나의 화학식 I의 화합물의 치료 유효량을 포함하는 조성물을 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0990] 하나의 추가 구현예에서, 상태는 전립선암, 두부암, 경부암, 안암, 구강암, 인후암, 식도암, 기관지암, 후두암, 인두암, 흉부암, 골암, 폐암, 결장암, 직장암, 위암, 방광암, 자궁암, 자궁경부암, 유방암, 난소암, 질암, 정소암, 피부암, 갑상샘암, 혈액암, 림프절암, 신장암, 간암, 장자암, 췌장암, 뇌암, 중추신경계암, 부신암, 피부암 또는 백혈병 또는 림프종이다.
- [0991] 하나의 구현예에서, ERK1/2의 억제에 의해 치료가능한 상태의 치료 방법은 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 또는 입체이성질체의 치료 유효량을 포함하는 조성물을 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다:
- [0992] (S)-1-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0993] 1-(2-(벤조푸란-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0994] 1-(2-(벤조푸란-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0995] N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [0996] (S)-N-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0997] 1-(2-((2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0998] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [0999] N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [1000] N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((S)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [1001] N-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((R)-테트라하이드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [1002] 1-(2-(크로만-6-일아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [1003] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(2-((4-플루오로-3-모르폴리노페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [1004] N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((4-플루오로페닐)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [1005] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)-아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;

- [1006] N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((4-모르폴리노페닐)-아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [1007] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [1008] (R)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [1009] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [1010] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)-1-(5-플루오로-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-피롤-3-카복사마이드;
- [1011] N-(2-하이드록시-1-(티오펜-2-일)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [1012] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(2-((3,3-디플루오로사이클로부틸)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [1013] (S)-N-(2-아미노-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [1014] (S)-N-(2-(((1H-피롤-2-일)메틸)아미노)-1-(3-클로로페닐)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [1015] (S)-N-(3-클로로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-(테트라하이드로푸란-3-일)아미노)-피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [1016] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-(메틸아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드;
- [1017] (S)-N-(1-(3-클로로페닐)-2-((2-하이드록시에틸)아미노)에틸)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드; 및
- [1018] N-(3-클로로-5-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤질)-1-(5-메틸-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드.
- [1019] 본 발명이 상기 나타난 특정 구현예와 함께 기재되었으나, 이의 여러 대안, 변경 및 변형은 당업자에게 자명할 것이다. 이러한 모든 대안, 변경 및 변형은 본 발명의 정신 및 범위에 속하는 것이다.