# 명세서

## 발명의 명칭: 헤테로아릴 유도체 화합물 및 이의 용도

### 기술분야

[1] 본 발명은 헤테로아릴 유도체 화합물 및 이의 의약적 용도에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 EGFR 및/또는 HER2 억제 활성을 갖는 헤테로아릴 유도체 화합물에 관한 것이다.

### 배경기술

[2] 단백질 키나아제는 분자 스위치로 작용하여 신호전달경로에 관여하는데, 세포 내에서 키나아제에 의한 표적 단백질의 활성과 비활성 상태 사이의 전환은 원활하게 조절되어야 한다. 만약, 상기 활성과 비활성 상태 사이의 전환이 비정상적으로 조절되면 세포 내 신호 전달을 과도하게 활성화하거나 비활성화시켜 통제불능의 세포 분열 및 증식을 유도하게 된다. 특히, 단백질 키나아제 유전자의 변이, 증폭 및/또는 과발현에 의한 비정상적인 활성화는 다양한 종양의 발생 및 진행을 유발하거나 염증성 질환, 퇴행성 뇌질환, 자가면역 질환 등 다양한 질병의 발병에 결정적인 역할을 하게 된다.

[3] ErbB 패밀리의 수용체 티로신 키나아제(receptor tyrosine kinase)인 상피 성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)는 비소세포폐암종(NSCLC), 유방암, 신경교종, 두경부의 편평 세포 암종, 대장암, 골창자 샘암종, 두경부암, 위암 및 전립선암을 포함한 많은 상피세포 종양에서 비정상적으로 활성화되어 있고, 상기 EGFR-티로신 키나아제의 활성화가 지속적인 세포 증식, 주변 조직에 대한 침범, 원격 전이, 혈관 형성을 일으키며 세포 생존을 증가시킴이 알려진 바 있다.

[4] 또한, EGFR 돌연변이인 EGFR Del19 또는 EGFR L858R이 비소세포폐암과 두경부암의 주요한 원인이라는 것이 알려져 있었고, 이들의 치료제인 이레사, 타세바가 개발되어 현재 임상에서 사용되고 있다. 하지만, 이러한 약물을 환자에 사용하였을 때 약물의 구조에 기반을 두는 EGFR 2차 돌연변이가 생기는 획득내성(acquired resistance)이 관찰되었고, 이것이 실제 약제내성의 주요 원인이라는 것도 밝혀졌다. EGFR 1세대 저해제를 평균 10개월 정도 사용하게 되면 EGFR 키나아제의 게이트키퍼(gatekeeper)에 위치한 T790M 돌연변이라는 획득내성이 발생하여 EGFR 1세대 저해제들이 약효를 내지 못하는 것이다. 즉, EGFR Del19/T790M 또는 EGFR L858R/T790M 이중돌연변이가 발생하여 기존 치료제가 약효를 나타내지 못하게 된다. EGFR T790M 변이에 따른 약물 저항성에 대해 높은 반응성을 나타내는 3세대 EGFR-TKI 표적 약물인 오시머티닙(Osimertinib)이 개발되었으나, 이로부터 역시 약물 저항성이 생기는 것으로 보고되었다(Niederst MJ. et al., Clin Cancer Res, 2015, 17(21):3924-3933). EGFR C797S 변이는 오시머티닙에 대한 약물 내성을 야기하는 주요 메커니즘 중

하나로 제시되었으며, 임상 시험 환자 중 약 40 %가 EGFR C797S 변이를 가지는 것으로 보고되었다(Thress KS. et al., Nature Medicine, 2015, 21:560-562). 따라서, EGFR Del19/C797S(EGFR DC) 또는 EGFR L858R/C797S(EGFR LC)이 주요 타겟이 될 수 있다.

[5] 더불어, EGFR 희귀(Rare 또는 uncommon) 및 약물내성 돌연변이를 발현하는 L861Q, G719A, S768I, L718Q, 또는 G724S 등 역시 잠재적인 타겟이 될 수 있다.

[6] 한편, HER2(Human epidermal growth factor receptor 2; ErbB2로도 불림)는 ErbB 패밀리의 수용체 티로신 키나아제(receptor tyrosine kinase)로서, 동종이량체를 형성하거나 다른 EGFR 수용체인 HER1(EGFR, ErbB1), HER3(ErbB3) 또는 HER4(ErbB4)와 이종이량체를 형성하여 세포 내 티로신 잔기에서 자기인산화됨으로써 활성화되어, 정상 세포 및 암 세포에 있어서 세포 증식, 분화 및 생존에 중요한 역할을 한다(Di Fiore PP. et al., Science. 1987, 237(481):178-182). HER2는 유방암, 위암 및 난소암과 같은 여러가지 암종에서 과발현되는 것으로 알려져 있다(Hardwick RH. et al., Eur. J Surg Oncol. 1997, 23(1):30-35; Korkaya H. et al., Oncogene. 2008, 27(47):6120-6130;).

[7] 이와 같이 EGFR 활성(특히 EGFR Del19/C797S, EGFR L858R/C797S와 같은 C797S 돌연변이, EGFR 희귀 돌연변이, 또는 약물내성 돌연변이 등) 및/또는 HER2를 조절함으로써 EGFR 및/또는 HER2 관련 질환의 치료에 유용하게 활용될 수 있는 신규 화합물에 대한 미충족된 수요가 증대되고 있다.

## 발명의 상세한 설명

## 기술적 과제

[8] 본 발명의 목적은 신규한 구조의 헤테로아릴 유도체, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

[9] 본 발명의 다른 목적은 상기 헤테로아릴 유도체 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

[10] 본 발명의 다른 목적은 상기 헤테로아릴 유도체 화합물의 의약용도를 제공하는 것으로서, 구체적으로 상기 헤테로아릴 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 EGFR 및/또는 HER2 관련 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물, 상기 화합물을 이용한 EGFR 및/또는 HER2 관련 질환의 치료 또는 예방 용도 또는 상기 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 EGFR 및/또는 HER2 관련 질환의 치료 또는 예방방법을 제공하는 것이다.

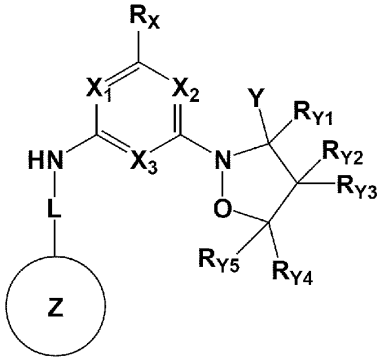
## 과제 해결 수단

[11] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명자들이 연구 노력한 결과, 아래에서 언급하는 화학식 1로 표시되는 헤테로아릴 유도체 화합물들이 EGFR 및/또는 HER2이 활성화된 세포의 증식을 저해하는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

[12] 헤테로아릴 유도체 화합물

[13] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[14] [화학식 1]

[15] 

[16] 상기 화학식 1에서,

[17] $X_1$ 내지 $X_3$는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

[18] $R_X$는 -H, -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$아미노알킬, -$NH_2$, -NH(-$C_{1-6}$알킬), 또는 -N(-$C_{1-6}$알킬)(-$C_{1-6}$알킬)이고;

[19] Y는 -$C_{1-6}$알킬, -$(CH_2)$n아릴, -$(CH_2)$n하이드로아릴, -$(CH_2)$n헤테로아릴, 또는 -$(CH_2)$n하이드로헤테로아릴이고 {여기서, 상기 -$(CH_2)$n아릴, -$(CH_2)$n하이드로아릴, -$(CH_2)$n헤테로아릴, 또는 -$(CH_2)$n하이드로헤테로아릴 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$아미노알킬, -$C_{1-6}$하이드록시알킬, -$C_{1-6}$할로알킬, -$C_{1-6}$알킬-O-$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$알케닐, -$C_{1-6}$알키닐, -CN, -(C=O)$NR_1R_2$, -(C=O)$OR_3$, -$NR_4R_5$, -$OR_6$, -할로, =O, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환될 수 있음 [이때, 상기 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$할로알킬, 또는 -할로로 치환될 수 있음]};

[20] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[21] $R_1$ 내지 $R_3$는 각각 독립적으로 -H, -$C_{1-6}$알킬, 또는 사이클로알킬이고;

[22] $R_4$ 및 $R_5$는 각각 독립적으로 -H 또는 -$C_{1-6}$알킬이고;

[23] $R_6$는 -H, -$C_{1-6}$알킬, 또는 페닐이고 {여기서, 상기 페닐 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$할로알킬, 또는 할로로 치환될 수 있음};

[24] $R_{Y1}$ 내지 $R_{Y5}$는 각각 독립적으로 -H 또는 -$C_{1-6}$알킬이고, 또는 $R_{Y2}$ 및 $R_{Y3}$는 서로 연결되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, $R_{Y4}$ 및 $R_{Y5}$는 서로 연결되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, $R_{Y3}$ 및 $R_{Y4}$는 서로 연결되어 아릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[25] L은 -$(CH_2)$m-, -C(=O)-, 또는 아무 것도 아니고(null);

[26] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[27] 고리 Z는 아릴, 헤테로아릴, 하이드로아릴, 하이드로헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고 {여기서, 상기 아릴, 헤테로아릴,

하이드로아릴, 하이드로헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$시아노알킬, -$C_{1-6}$하이드록시알킬, -$C_{1-6}$아미노알킬, -$C_{1-6}$할로알킬, -$C_{1-6}$알케닐, -$C_{1-6}$알키닐, -CN, -$NR_7R_8$, -OH, -O-$C_{1-6}$알킬, -O-$C_{1-6}$할로알킬, -S-$C_{1-6}$알킬, -S-$C_{1-6}$할로알킬, -C(=O)-$C_{1-6}$알킬, -C(=O)-$C_{1-6}$할로알킬, -C(=O)O-$C_{1-6}$알킬, -$S(=O)_2$-$C_{1-6}$알킬, -C(=N-O-$C_{1-6}$알킬)($C_{1-6}$알킬), =O, -할로, 또는 $Z_1$으로 치환될 수 있고, 또는 상기 아릴, 헤테로아릴, 하이드로아릴, 하이드로헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬 고리의 2 이상의 치환기가 서로 연결되어 융합 고리 또는 스파이로 고리를 형성할 수 있고 [여기서, 상기 융합 고리 또는 스파이로 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$할로알킬, -O-$C_{1-6}$알킬, -할로, 또는 $Z_1$으로 치환될 수 있음]};

[28] $R_7$ 및 $R_8$은 각각 독립적으로 -H, -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$아미노알킬, -$C_{1-6}$알킬-NH-$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$알킬-N($C_{1-6}$알킬)($C_{1-6}$알킬), -(C=O)-$C_{1-6}$알킬, 또는 -(C=O)-$C_{1-6}$할로알킬이고;

[29] $Z_1$은 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 헤테로스파이로알킬, -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬, -(C=O)-헤테로사이클로알킬, -NH-헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 {여기서, 상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 헤테로스파이로알킬, -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬, -(C=O)-헤테로사이클로알킬, 또는 -NH-헤테로사이클로알킬은 고리 내에 N, O, P, P(=O) 및 S로 이루어진 군으로터 선택된 하나 이상을 함유하고, 상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 헤테로스파이로알킬, -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬, -(C=O)-헤테로사이클로알킬, -NH-헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$아미노알킬, -$C_{1-6}$할로알킬, -$C_{1-6}$알킬-NH-$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$알킬-N($C_{1-6}$알킬)($C_{1-6}$알킬), -$C_{1-6}$알케닐, -$C_{1-6}$알키닐, -C(=O)-$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$알킬-C(=O)-$C_{1-6}$알킬, -$S(=O)_2$-$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$알킬-$S(=O)_2$-$C_{1-6}$알킬, =O, -$NR_9R_{10}$, -할로, 사이클로알킬, 또는 $Z_2$로 치환될 수 있음};

[30] $R_9$ 및 $R_{10}$은 각각 독립적으로 -H 또는 -$C_{1-6}$알킬이고;

[31] $Z_2$는 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 헤테로스파이로알킬, -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬, -(C=O)-헤테로사이클로알킬, -NH-헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 {여기서, 상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 헤테로스파이로알킬, -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬, -(C=O)-헤테로사이클로알킬, 또는 -NH-헤테로사이클로알킬은 고리 내에 N, O, P, P(=O) 및 S로 이루어진 군으로터 선택된 하나 이상을 함유하고, 상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 헤테로스파이로알킬, -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬, -(C=O)-헤테로사이클로알킬, -NH-헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$아미노알킬, -$C_{1-6}$하이드록시알킬, -$C_{1-6}$

할로알킬, -$C_{1-6}$알케닐, -$C_{1-6}$알키닐, -C(=O)-$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$알킬-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$알킬, =O, -$NR_{11}R_{12}$, 사이클로알킬, 또는 $Z_3$로 치환될 수 있음};

[32] $R_{11}$ 및 $R_{12}$은 각각 독립적으로 -H 또는 -$C_{1-6}$알킬이고;

[33] $Z_3$는 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 헤테로스파이로알킬, -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬, -(C=O)-헤테로사이클로알킬, 또는 -NH-헤테로사이클로알킬이다 {여기서, 상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 헤테로스파이로알킬, -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬, -(C=O)-헤테로사이클로알킬, 또는 -NH-헤테로사이클로알킬은 고리 내에 N, O, P, P(=O) 및 S로 이루어진 군으로터 선택된 하나 이상을 함유하고, 상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 헤테로스파이로알킬 -$C_{1-6}$ 알킬-헤테로사이클로알킬, -(C=O)-헤테로사이클로알킬, 또는 -NH-헤테로사이클로알킬 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬 또는 사이클로알킬로 치환될 수 있음}.

[34] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 아래 범위일 수 있다:

[35] $X_1$ 내지 $X_3$는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

[36] $R_X$는 -H, -$NH_2$, -NH(-$C_{1-6}$알킬), 또는 -N(-$C_{1-6}$알킬)(-$C_{1-6}$알킬)이고;

[37] Y는 -$C_{1-6}$알킬, -$(CH_2)$n아릴, -$(CH_2)$n헤테로아릴, 또는 -$(CH_2$ )n하이드로헤테로아릴이고 {여기서, 상기 -$(CH_2)$n아릴, -$(CH_2)$n헤테로아릴, 또는 -$(CH_2)$n하이드로헤테로아릴 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$할로알킬, -$C_{1-6}$알케닐, -$C_{1-6}$알키닐, -CN, -(C=O)$NR_1R_2$, -(C=O)$OR_3$, -$NR_4R_5$, -$OR_6$, -할로, =O, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환될 수 있음 [이때, 상기 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴의 하나 이상의 H는 -할로로 치환될 수 있음]};

[38] n은 0, 1, 또는 2이고;

[39] $R_1$ 내지 $R_3$는 각각 독립적으로 -H, -$C_{1-6}$알킬, 또는 사이클로알킬이고;

[40] $R_4$ 및 $R_5$는 각각 독립적으로 -H 또는 -$C_{1-6}$알킬이고;

[41] $R_6$는 -$C_{1-6}$알킬, 또는 페닐이고 {여기서, 상기 페닐 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$ 알킬, -$C_{1-6}$할로알킬, 또는 할로로 치환될 수 있음};

[42] $R_{Y1}$ 내지 $R_{Y5}$는 각각 독립적으로 -H 또는 -$C_{1-6}$알킬이고, 또는 $R_{Y2}$ 및 $R_{Y3}$는 서로 연결되어 사이클로알킬을 형성할 수 있고, $R_{Y3}$ 및 $R_{Y4}$는 서로 연결되어 아릴을 형성할 수 있고;

[43] L은 -$(CH_2)$m-, -C(=O)-, 또는 아무 것도 아니고(null);

[44] m은 0, 1, 또는 2이고;

[45] 고리 Z는 아릴, 헤테로아릴, 하이드로헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고 {여기서, 상기 아릴, 헤테로아릴, 하이드로헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$ 시아노알킬, -$C_{1-6}$할로알킬, -$C_{1-6}$알케닐, -$C_{1-6}$알키닐, -CN, -$NR_7R_8$, -O-$C_{1-6}$알킬,

-O-$C_{1-6}$할로알킬, -S-$C_{1-6}$알킬, -C(=O)-$C_{1-6}$알킬, -C(=O)-$C_{1-6}$할로알킬, -C(=O)O-$C_{1-6}$알킬, -S(=O)$_2$-$C_{1-6}$알킬, -C(=N-O-$C_{1-6}$알킬)($C_{1-6}$알킬), =O, -할로, 또는 $Z_1$으로 치환될 수 있고, 또는 상기 아릴, 헤테로아릴, 하이드로헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬 고리의 2 이상의 치환기가 서로 연결되어 융합 고리 또는 스파이로 고리를 형성할 수 있고 [여기서, 상기 융합 고리 또는 스파이로 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬 또는 $Z_1$으로 치환될 수 있음]};

[46] $R_7$ 및 $R_8$은 각각 독립적으로 -H, -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$알킬-NH-$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$알킬-N($C_{1-6}$알킬)($C_{1-6}$알킬), -(C=O)-$C_{1-6}$알킬, 또는 -(C=O)-$C_{1-6}$할로알킬이고;

[47] $Z_1$은 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 헤테로스파이로알킬, -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬, -(C=O)-헤테로사이클로알킬, -NH-헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴이고 {여기서, 상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 헤테로스파이로알킬, -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬, -(C=O)-헤테로사이클로알킬, 또는 -NH-헤테로사이클로알킬은 고리 내에 N, O, P, P(=O) 및 S로 이루어진 군으로터 선택된 하나 이상을 함유하고, 상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 헤테로스파이로알킬, -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬, -(C=O)-헤테로사이클로알킬, -NH-헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$아미노알킬, -$C_{1-6}$할로알킬, -$C_{1-6}$알케닐, -$C_{1-6}$알키닐, -C(=O)-$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$알킬-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$알킬, =O, -$NR_9R_{10}$, -할로, 사이클로알킬, 또는 $Z_2$로 치환될 수 있음};

[48] $R_9$ 및 $R_{10}$은 각각 독립적으로 -H 또는 -$C_{1-6}$알킬이고;

[49] $Z_2$는 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 또는 -NH-헤테로사이클로알킬이고 {여기서, 상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 또는 -NH-헤테로사이클로알킬은 고리 내에 N, O, P, P(=O) 및 S로 이루어진 군으로터 선택된 하나 이상을 함유하고, 상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 또는 -NH-헤테로사이클로알킬 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$하이드록시알킬, -$C_{1-6}$알케닐, -$C_{1-6}$알키닐, -C(=O)-$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$알킬-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$알킬, =O, -$NR_{11}R_{12}$, 사이클로알킬, 또는 $Z_3$로 치환될 수 있음};

[50] $R_{11}$ 및 $R_{12}$은 각각 독립적으로 -H 또는 -$C_{1-6}$알킬이고;

[51] $Z_3$는 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 또는 -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬이다 {여기서, 상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 또는 -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬은 고리 내에 N, O, P, P(=O) 및 S로 이루어진 군으로터 선택된 하나 이상을 함유하고, 상기 헤테로사이클로알킬, 헤테로바이사이클로알킬, 또는 -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬 또는

사이클로알킬로 치환될 수 있음}.

[52] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 아래 범위일 수 있다:

[53] $X_1$은 N이고;

[54] $X_2$ 및 $X_3$는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

[55] $R_X$는 -H, $-NH_2$, 또는 -NH(-$C_{1-6}$알킬)이다.

[56] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 아래 범위일 수 있다:

[57] Y는 -$C_{1-6}$알킬, -$(CH_2)$n아릴, -$(CH_2)$n헤테로아릴, 또는 -$(CH_2$ )n하이드로헤테로아릴이고 {여기서, 상기 -$(CH_2)$n아릴, -$(CH_2)$n헤테로아릴, 또는 -$(CH_2)$n하이드로헤테로아릴 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$할로알킬, -C $_{1-6}$알키닐, -CN, -(C=O)NH-사이클로알킬, -(C=O)O-$C_{1-6}$알킬, -N($C_{1-6}$알킬)($C_{1-6}$ 알킬), -O($C_{1-6}$알킬), -O-페닐, -할로, =O, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환될 수 있음 [이때, 상기 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴의 하나 이상의 H는 -할로로 치환될 수 있음]};

[58] n은 0 또는 1이고;

[59] $R_{Y1}$ 내지 $R_{Y5}$는 각각 독립적으로 -H 또는 -$C_{1-6}$알킬이고, 또는 $R_{Y2}$ 및 $R_{Y3}$는 서로 연결되어 3-6원 사이클로알킬을 형성할 수 있고, $R_{Y3}$ 및 $R_{Y4}$는 서로 연결되어 페닐을 형성할 수 있는 것이다.

[60] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 아래 범위일 수 있다:

[61] L은 -$(CH_2)$m-, -C(=O)-, 또는 아무 것도 아니고(null);

[62] m은 0 또는 1이고;

[63] 고리 Z는 아릴, 헤테로아릴, 하이드로헤테로아릴, 3-7원 사이클로알킬, 또는 5-7원 헤테로사이클로알킬이고 {여기서, 상기 아릴, 헤테로아릴, 하이드로헤테로아릴, 3-7원 사이클로알킬, 또는 5-7원 헤테로사이클로알킬 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$시아노알킬, -$C_{1-6}$할로알킬, -$C_{1-6}$알케닐, -C $_{1-6}$알키닐, -CN, -$NR_7R_8$, -O-$C_{1-6}$알킬, -O-$C_{1-6}$할로알킬, -S-$C_{1-6}$알킬, -C(=O)-$C_{1-6}$알킬, -C(=O)-$C_{1-6}$할로알킬, -C(=O)O-$C_{1-6}$알킬, -S(=O)$_2$-$C_{1-6}$알킬, -C(=N-O-$C_{1-6}$알킬)($C_{1-6}$ 알킬), =O, -할로, 또는 $Z_1$으로 치환될 수 있고 [이때, 상기 아릴, 헤테로아릴, 하이드로헤테로아릴, 3-7원 사이클로알킬, 또는 5-7원 헤테로사이클로알킬 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬 또는 -할로로 치환될 수 있음], 또는 상기 아릴, 헤테로아릴, 하이드로헤테로아릴, 3-7원 사이클로알킬, 또는 5-7원 헤테로사이클로알킬 고리의 2 이상의 치환기가 서로 연결되어 융합 고리 또는 스파이로 고리를 형성할 수 있고 [여기서, 상기 융합 고리 또는 스파이로 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬 또는 $Z_1$으로 치환될 수 있음]};

[64] $R_7$ 및 $R_8$은 각각 독립적으로 -H, -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$알킬-N($C_{1-6}$알킬)($C_{1-6}$알킬), -(C=O)-$C_{1-6}$알킬, 또는 -(C=O)-$C_{1-6}$할로알킬이고;

[65] $Z_1$은 3-7원 사이클로알킬, 5-7원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 헤테로바이사이클로알킬, 6-10원 헤테로스파이로알킬, -$C_{1-6}$ 알킬-헤테로사이클로알킬, -(C=O)-헤테로사이클로알킬, -NH-헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴이고 {여기서, 상기 5-7원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 헤테로바이사이클로알킬, 6-10원 헤테로스파이로알킬, -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬, -(C=O)-헤테로사이클로알킬, 또는 -NH-헤테로사이클로알킬은 고리 내에 N, O, P, P(=O) 및 S로 이루어진 군으로터 선택된 하나 이상을 함유하고, 상기 5-7원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 헤테로바이사이클로알킬, 6-10원 헤테로스파이로알킬, -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬, -(C=O)-헤테로사이클로알킬, -NH-헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$아미노알킬, -$C_{1-6}$할로알킬, -$C_{1-6}$알케닐, -C(=O)-$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$알킬-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$알킬, =O, -N($C_{1-6}$알킬)($C_{1-6}$알킬), -할로, 사이클로알킬, 또는 $Z_2$로 치환될 수 있음};

[66] $Z_2$는 5-7원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 헤테로바이사이클로알킬, 또는 -NH-헤테로사이클로알킬이고 {여기서, 상기 5-7원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 헤테로바이사이클로알킬, 또는 -NH-헤테로사이클로알킬은 고리 내에 N, O, 및 S로 이루어진 군으로터 선택된 하나 이상을 함유하고, 상기 5-7원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 헤테로바이사이클로알킬, 또는 -NH-헤테로사이클로알킬 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$ 하이드록시알킬, -$C_{1-6}$알케닐, -$C_{1-6}$알키닐, -C(=O)-$C_{1-6}$알킬, -$C_{1-6}$알킬-S(=O)$_2$-$C_{1-6}$ 알킬, =O, -N($C_{1-6}$알킬)($C_{1-6}$알킬), 3-7원 사이클로알킬, 또는 $Z_3$로 치환될 수 있음};

[67] $Z_3$는 5-7원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 헤테로바이사이클로알킬, 또는 -$C_{1-6}$ 알킬-헤테로사이클로알킬이다 {여기서, 상기 5-7원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 헤테로바이사이클로알킬, 또는 -$C_{1-6}$알킬-헤테로사이클로알킬은 고리 내에 N, O, 및 S로 이루어진 군으로터 선택된 하나 이상을 함유하고, 상기 5-7원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 헤테로바이사이클로알킬, 또는 -$C_{1-6}$ 알킬-헤테로사이클로알킬 고리의 하나 이상의 H는 -$C_{1-6}$알킬 또는 3-7원 사이클로알킬로 치환될 수 있음}.

[68] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이 하기에 기재된 표 1에 나열된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다.

[69] 본 발명에 있어서, "알킬"은, 다른 기재가 없는 한, 직쇄 또는 분지쇄의 비고리형, 고리형 또는 이들이 결합된 포화 탄화수소를 의미할 수 있다. 예를 들어, "$C_{1-6}$알킬"은 탄소 원자를 1 내지 6 개 포함하는 알킬을 의미할 수 있다. 비고리형 알킬은, 일 예로서, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *n*-부틸, 아이소프로필, 2급(*sec*)-부틸, 아이소부틸, 또는 3급(*tert*)-부틸 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 고리형 알킬은 본 명세서에서 "사이클로알킬"과 교환적으로 사용될 수 있으며, 일 예로서, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸,

사이클로헥실, 사이클로헵틸, 또는 사이클로옥틸 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[70] 본 발명에 있어서, "알콕시"는 알킬 에터기로 -(O-알킬)을 의미할 수 있고, 여기서, 알킬은 상기에서 정의된 바와 같다. 예를 들어, "$C_{1-6}$의 알콕시"는 $C_{1-6}$의 알킬을 함유하는 알콕시, 즉, -(O-$C_{1-6}$알킬)을 의미할 수 있으며, 일 예로서, 알콕시는 메톡시(methoxy), 에톡시(ethoxy), *n*-프로폭시(*n*-propoxy), 아이소프로폭시(isopropoxy), *n*-부톡시(*n*-butoxy), 아이소부톡시(isobutoxy), *sec*-부톡시(*sec*-butoxy), 또는 *tert*-부톡시(*tert*-butoxy) 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[71] 본 발명에 있어서, "할로"는 F, Cl, Br, 또는 I일 수 있다.

[72] 본 발명에 있어서, "할로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로로 치환된 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬(탄화수소)을 의미할 수 있다. 상기 할로알킬의 예로는 하나 이상의 할로겐, 예를 들어 F, Cl, Br, 또는 I로 독립적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 아이소부틸 또는 *n*-부틸을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[73] 본 명세서에서, "하이드록시알킬"은 하이드록시(OH)로 치환된 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬(탄화수소)을 의미할 수 있다. 상기 하이드록시알킬의 예로는 하나 이상의 -OH로 독립적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 아이소부틸 또는 n-부틸을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[74] 본 명세서에서, "아미노알킬"은 아미노(NR'R")로 치환된 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬(탄화수소)을 의미할 수 있다. 여기서, R' 및 R"은 각각 독립적으로 수소, 및 $C_{1-6}$알킬로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 상기 선택된 R' 및 R"은 각각 독립적으로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[75] 본 명세서에서, "시아노알킬"은 시아노(CN)로 치환된 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬(탄화수소)을 의미할 수 있다.

[76] 본 발명에 있어서, "헤테로사이클로알킬"은 고리 내에 N, O, P, P(=O), 및 S로부터 선택된 1 이상을 함유하는 고리를 의미할 수 있고, 포화 또는 부분적으로 불포화될 수 있다. 여기서, 불포화된 경우, 헤테로사이클로알켄으로 지칭될 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, 헤테로사이클로알킬은 단일 고리이거나, 스파이로(spiro) 고리, 다리(bridged) 고리 또는 융합(fused) 고리와 같은 다중 고리일 수 있다. 또한, "3 내지 12 원자의 헤테로사이클로알킬"은 고리를 형성하는 원자를 3 내지 12 개 포함하는 헤테로사이클로알킬을 의미할 수 있으며, 일 예로서, 헤테로사이클로알킬은 피롤리딘, 피페리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리딘온, 하이단토인, 다이옥솔란, 프탈이미드, 피페리딘, 피리미딘-2,4(1*H*,3*H*)-다이온, 1,4-다이옥산, 모르폴린, 싸이오모르폴린, 싸이오모르폴린-*S*-옥사이드, 싸이오모르폴린-*S*,*S*-옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 싸이오피란,

피론, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로싸이오펜, 퀴누클리딘, 트로판, 2-아자스파이로[3.3]헵탄, (1*R*,5*S*)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, (1*s*,4*s*)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 또는 (1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[77] 본 발명에 있어서, "아렌"은 방향족 탄화수소 고리를 의미할 수 있다. 아렌은 단환식 아렌 또는 다환식 아렌일 수 있다. 아렌의 고리 형성 탄소수는 5 이상 30 이하, 5 이상 20 이하, 또는 5 이상 15 이하일 수 있다. 아렌의 예로는 벤젠, 나프탈렌, 플루오렌, 안트라센, 페난트렌, 바이벤젠, 터벤젠, 쿼터벤젠, 퀸크벤젠, 섹시벤젠, 트라이페닐렌, 피렌, 벤조 플루오란텐, 크리센 등을 예시할 수 있지만, 이들에 한정되지 않는다. 본 명세서에서 상기 "아렌"에서 수소 원자 하나를 제거한 잔기를 "아릴"로 지칭한다.

[78] 본 발명에 있어서, "헤테로아렌"은 이종 원소로 O, N, P, Si, 및 S 중 1 개 이상을 포함하는 고리일 수 있다. 헤테로아렌의 고리 형성 탄소수는 2 이상 30 이하 또는 2 이상 20 이하일 수 있다. 헤테로 아렌은 단환식 헤테로 아렌 또는 다환식 헤테로 아렌일 수 있다. 다환식 헤테로아렌은 예를 들어, 2 환 또는 3 환 구조를 갖는 것일 수 있다. 헤테로아렌의 예로는 싸이오펜, 퓨란, 피롤, 피라졸, 이미다졸, 싸이아졸, 옥사졸, 아이소싸이아졸, 옥사다이아졸, 트라이아졸, 피리딘, 비피리딜, 트라이아진, 아크리딜, 피리다진, 피라진, 퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 페녹사진, 프탈라진, 피리미딘, 피리도 피리미딘, 피리도 피라진, 피라지노 피라진, 아이소퀴놀린, 인돌, 카바졸, 이미다조피리다진, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 피라졸로피리미딘, 이미다조피라진 또는 피라졸로피리딘, *N*-아릴카바졸, *N*-헤테로아릴카바졸, *N*-알킬카바졸, 벤조옥사졸, 벤조이미다졸, 벤조싸이아졸, 벤조카바졸, 벤조싸이오펜, 다이벤조싸이오펜, 싸이에노싸이오펜, 벤조퓨란, 페난트롤린, 아이소옥사졸, 옥사다이아졸, 싸이아다이아졸, 벤조싸이아졸, 테트라졸, 페노싸이아진, 다이벤조실롤 및 다이벤조퓨란 등이 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 본 발명의 일 실시 태양에서 헤테로아렌은 또한 헤테로사이클로알킬 고리에 융합된 아렌 고리 또는 사이클로알킬 고리에 융합된 헤테로아렌을 포함하는 바이사이클릭 헤테로사이클로-아렌을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 상기 "헤테로아렌"에서 수소 원자 하나를 제거한 잔기를 "헤테로아릴"로 지칭한다.

[79] 본 발명에 있어서, "하이드로아릴"은 "아릴"에 존재하는 하나 이상의 이중 결합이 단일 결합으로 치환될 것을 의미한다.

[80] 본 발명에 있어서, "하이드로헤테로아릴"은 "헤테로아릴"에 존재하는 하나 이상의 이중 결합이 단일 결합으로 치환될 것을 의미한다.

[81] 본 발명에 있어서, 용어 "광학 이성질체(enantiomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 이러한 각각의 광학 이성질체 및 그것의 혼합물들 역시 본 발명의

범위에 포함된다. 다른 설명이 없는 한, 비대칭 탄소 원자와 연결되는 실선 결합(-)은 입체 중심의 절대적 배열을 나타내는 쐐기형 실선 결합  또는 쐐기형 점선 결합 을 포함할 수 있다.

[82] 본 발명에 있어서, 용어 "시스(cis)"는 고리의 2개의 치환기의 결합 방향이 같은 경우를 의미하고, 용어 "트랜스(trans)"는 고리의 2개의 치환기의 결합 방향이 다른 경우를 의미한다.

[83] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 "약학적으로 허용가능한 염"의 형태로 존재할 수 있다. 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1로 표시되는 화합물의 이로운 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 임의의 모든 유기산 또는 무기산 부가염을 의미한다.

[84] 산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수혼화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토나이트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 몰량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.

[85] 이때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 또는 질산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메테인설폰산, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 또는 아이오딘화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있다. 다만, 이들에 제한되지 않는다.

[86] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨, 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

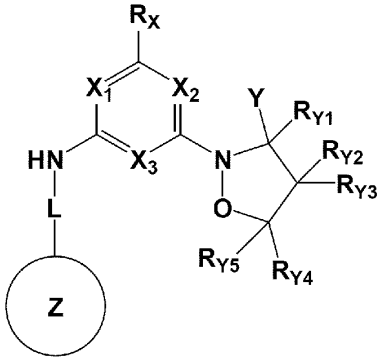
[87] 본 발명의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 상기 화학식 1의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염으로는 하이드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는 하이드로브롬화물, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염,

아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메테인설포네이트(메실레이트), 및 p-톨루엔설포네이트(토실레이트) 염 등이 있으며, 당업계에 알려진 염의 제조방법을 통하여 제조될 수 있다.

[88] **헤테로아릴 유도체 화합물의 용도**

[89] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[90] [화학식 1]

[91] 


[92] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 다양한 키나아제에 대하여 억제 활성을 나타낸다.

[93] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 헤테로아릴 유도체는 EGFR 및/또는 HER2 키나아제에 대해 우수한 억제 활성을 나타내므로, EGFR 및/또는 HER2 관련 질환, 특히, 암에 대하여 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다. 구체적으로, 상기 화학식 1의 화합물은 EGFR 및/또는 HER2 야생형 또는 돌연변이 키나아제를 억제할 수 있으며, 이는 후술하는 실험예에 의해 뒷받침된다. 상기 EGFR 돌연변이는 EGFR Del19/C797S (EGFR DC) 또는 EGFR L858R/C797S (EGFR LC)와 같은 C797S 돌연변이일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 EGFR 돌연변이는 EGFR L861Q, EGFR G719A, EGFR S768I, EGFR L718Q, 또는 EGFR G724S일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 EGFR 돌연변이는 EGFR d746-750, EGFR d746-750/C797A, EGFR d746-750/C797S, EGFR d746-750/T790M/C797S, EGFR D761Y, EGFR G719C, EGFR G719D, EGFR G719S, EGFR L747S, EGFR L792F, EGFR L858R, 또는 EGFR L792F/L858R일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[94] 본 발명에 있어서, 상기 암은 EGFR 및/또는 HER2 키나아제 활성 억제로 인해 치료 또는 예방 효능을 나타낼 수 있는 모든 암을 포함하며, 고형암 또는 혈액암일 수 있다. 암의 종류는 제한되지 않으나, 예를 들어, 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병,

만성림프구백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팽대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성중피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 윌름스암, 유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신융모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성 골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 췌장암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암, 및 흉선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것일 수 있다. 또한, 상기 암은 원발성 암뿐 아니라 전이성 암도 포함한다.

[95] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 EGFR 및/또는 HER2 관련 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물을 제공한다. 구체적으로, 상기 EGFR 및/또는 HER2 관련 질환은 암일 수 있다. 상기 암의 종류는 위에서 언급한 바와 같다.

[96] 본 발명의 상기 약학적 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 외에 동일 또는 유사한 약효를 나타내는 유효성분을 1 종 이상을 더 포함할 수 있다.

[97] 본 발명의 약학적 조성물은, 임상 투여시에 이용될 수 있으며, 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있도록 제조될 수 있다.

[98] 또한 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료학적으로 유효한 양을, 이를 필요로 하는 대상(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는, EGFR 및/또는 HER2 관련 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 상기 대상(subject)은 인간을 포함하는 포유류일 수 있다.

[99] 본 발명에서 사용되는 "치료학적으로 유효한 양"이라는 용어는 EGFR 및/또는 HER2 관련 질환의 치료 또는 예방에 유효한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 양을 나타낸다. 구체적으로, "치료학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 질병의 종류, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 시판되는 치료제와는 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는

것이 중요하며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 투여 용량은, 환자의 상태, 연령, 성별 및 합병증 등의 다양한 요인에 따라 전문가에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 유효성분은 안전성이 우수하므로, 결정된 투여 용량 이상으로도 사용될 수 있다.

[100] 또한 본 발명의 일 구체예에 따르면, 본 발명은 EGFR 및/또는 HER2 관련 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제(medicament)의 제조에 사용하기 위한, 상기 화학식 1 로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도(use)를 제공한다. 약제의 제조를 위한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 허용되는 보조제, 희석제, 담체 등을 혼합할 수 있으며, 기타 활성제제와 함께 복합 제제로 제조되어 활성 성분들의 상승 작용을 가질 수 있다.

[101] 본 발명의 용도, 조성물, 치료 방법에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용된다.

## 발명의 효과

[102] 본 발명의 헤테로아릴 유도체 화합물은 EGFR 및/또는 HER2에 대해 우수한 억제 활성을 나타내므로, 상기 EGFR 및/또는 HER2 관련 질환의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다.

## 발명의 실시를 위한 형태

[103] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의하여 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 이에 한정되는 것은 아니다.

[104] **<분석 및 정제 조건>**

[105] 본 발명의 실시예에서 합성된 화합물은 하기의 HPLC 조건에 의해 정제하거나 또는 구조 분석을 실시하였다.

[106] **1. HPLC 조건**

[107] 분석용 HPLC 조건 (ACQUITY UPLC H-Class Core System)

[108] Waters사 제조 UPLC system(ACQUITY UPLC PDA Detector)에 Waters사 제조 mass QDA Detector가 장착된 장비를 사용하였다. 사용 컬럼은 Waters사의 ACQUITY UPLC®BEH C18 (1.7 ㎛, 2.1 X 50 mm)였으며, 컬럼온도는 30 ℃에서 진행하였다.

[109] 이동상 A는 0.1% 개미산이 포함된 물, 이동상 B는 0.1%의 개미산이 포함된 아세토나이트릴을 사용하였다.

[110] Gradient condition(10-100% B로 3분, 이동속도 = 0.6 ml/min)

[111] 정제용 Prep-LCMS (Preparative-Liquid chromatography mass spectrometry)

[112] Waters사 제조 Autopurification HPLC system(2767 sample manger, 2545 binary gradient module, 2998 Photodiode Array Detector)에 Waters사 제조 mass QDA Detector가 장착된 장비를 사용하였다. 사용 컬럼은 Waters사의 SunFire®Prep C18

OBD™ (5 ㎛, 19 X 50 mm)였으며 컬럼온도는 실온에서 진행하였다.

[113] 이동상 A는 0.035% 트라이플루오로아세트산이 포함된 물, 이동상 B는 0.035%의 트라이플루오로아세트산이 포함된 메탄올을 사용하였다.

[114] Gradient condition(15-100% B로 10분, 이동속도 = 25 ml/min)

[115] 정제용 Prep-150 LC System (Preparative-Liquid chromatography UV spectrometry)

[116] Waters사 제조 Prep 150 LC system(2545 Quaternary gradient module, 2998 Photodiode Array Detector, Fraction collector III) 장비를 사용하였다. 사용 컬럼은 Waters사의 XTERRA®Prep RP18 OBD™(10 ㎛, 30 X 300 mm)였으며 컬럼온도는 실온에서 진행하였다.

[117] Gradient condition(3-100% B로 120분, 이동속도 = 40 ml/min)

[118] 정제용 Preparative HPLC System (Preparative-Liquid chromatography UV spectrometry)

[119] Teledyne사 제조 ACCQPrep HP150 장비를 사용하였다. 사용 컬럼은 Waters사의 XTERRA®Prep RP18 OBD™(10 ㎛, 30 X 300 mm)였으며 컬럼온도는 실온에서 진행하였다.

[120] Gradient condition(10-100% B로 120분, 이동속도 = 42 ml/min)

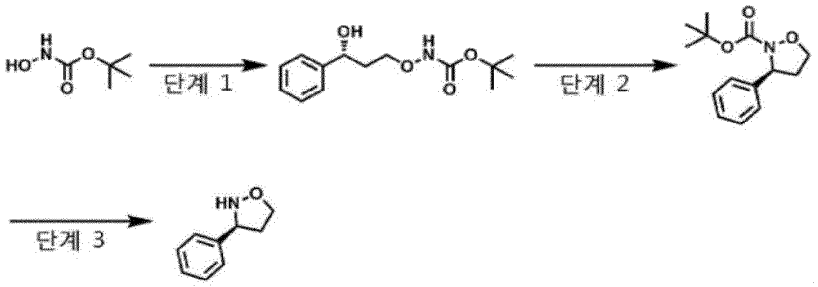
[121] **2. NMR 해석**

[122] NMR 분석은 Bruker사 제조 AVANCE III 400 또는 AVANCE III 400 HD를 사용해서 수행하였고, 데이터는 ppm(parts per milion(δ))으로 나타내었다.

[123] 사용된 시판 시약은 추가 정제 없이 사용하였다. 본 발명에서 실온 또는 상온이란 5 ℃ 내지 40 ℃, 일 예로서, 10 ℃ 내지 30 ℃, 다른 예로서 20 ℃ 내지 27 ℃ 정도의 온도를 말하는 것으로, 상기 범위 내로 엄밀하게 한정되는 것은 아니다. 감압 하 농축 또는 용매 증류 제거는 회전식 증발기(rotary evaporator)를 사용하였다.

[124] **<제조예 1> (S)-3-페닐아이소옥사졸리딘의 제조**

[125]




[126] 단계 1: tert-부틸 (R)-(3-하이드록시-3-페닐프로폭시)카바메이트의 제조

[127] tert-부틸 하이드록시카바메이트(7.8 g, 58.6 mmol)를 다이메틸포름아마이드(140 ml)에 녹인 후 0 ℃에서 수소화나트륨(2.58 g, 64.5 mmol)을 첨가하고 30분 동안 반응하였다. 그리고 다이메틸포름아마이드(DMF; 10 ml)에 녹인 (R)-3-클로로-1-페닐프로판-1-올(5 g, 29.3 mmol)을 0 ℃에서 10 분간 천천히 적가하고, 상온에서 72 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 염화암모늄

수용액을 넣어 반응을 종결시키고 에틸아세테이트 및 소금물로 추출하여 유기층을 합하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 감압하여 농축하였다. 중압액체크로마토그래피(에틸아세테이트/n-헥세인)으로 정제하여 목적 화합물(2.8 g, 68 %)을 수득하였다.

[128] MS (m/z): 150.17 $[M+1]^+$, UPLC r.t. (min): 1.51

[129] 단계 2: tert-부틸 (S)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트의 제조

[130] 상기 단계 1에서 얻어진 tert-부틸 (R)-(3-하이드록시-3-페닐프로폭시)카바메이트(2.55 g, 9.54 mmol)와 트라이에틸아민(3.13 ml, 22.44 mmol)을 다이클로로메테인(250 ml)에 녹인 후 0 ℃로 냉각하였다. 그리고 메탄설폰일 클로라이드(1 ml, 13 mmol)을 적가하고 0 ℃에서 2 시간 동안 반응하였다. 반응 혼합물을 소금물 및 다이클로로메테인으로 추출하여 유기층을 합하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 감압 농축하여 목적 화합물을 얻어 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[131] MS (m/z): 194.13 $[M+1]^+$, UPLC r.t. (min): 1.69

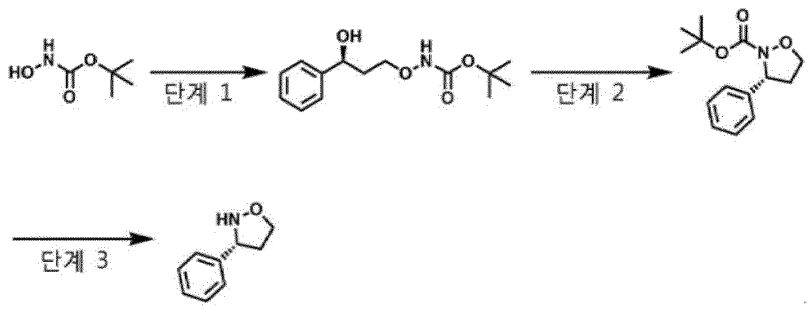
[132] 단계 3: (S)-3-페닐아이소옥사졸리딘의 제조

[133] 상기 단계 2에서 얻어진 tert-부틸 (S)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트(2.3 g)를 다이클로로메테인(90 ml)에 녹인 후, 트라이플루오로아세트산(14 ml)을 첨가하고 상온에서 1 시간 동안 반응하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 수용액으로 중화시킨 뒤 유기층을 합하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 감압 농축하였다. 중압액체크로마토그래피(테트라하이드로퓨란/n-헥세인)로 정제하여 목적 화합물(1.3 g, 94 %)을 수득하였다.

[134] MS (m/z): 150.08 $[M+1]^+$, UPLC r.t. (min): 0.72

[135] **<제조예 2> (R)-3-페닐아이소옥사졸리딘의 제조**

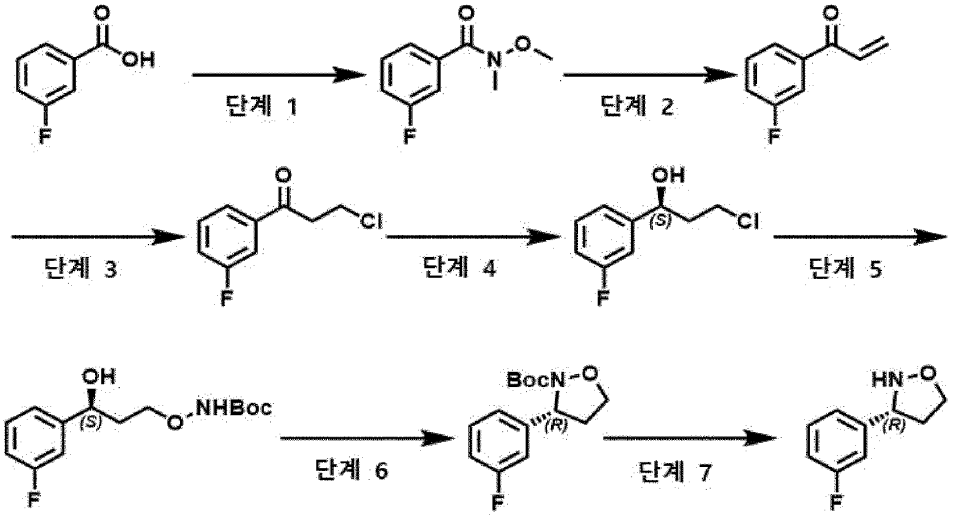
[136]




[137] 상기 제조예 1과 유사한 방법으로 제조예 2 화합물을 제조하였으며, 아래 [표 1]에 나타낸 실시예 화합물의 합성에 사용하였다.

[138] MS (m/z): 150.08 $[M+1]^+$, UPLC r.t. (min): 0.72

[139] **<제조예 3> (R)-3-(3-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘의 제조**

[140] 


[141] 단계 1: 3-플루오로-N-메톡시-N-메틸벤즈아마이드의 제조

[142] 3-플루오로벤조산(90 g, 642.35 mmol, 1 eq)을 피리딘(150 mL)에 녹인 후, N-메톡시 메탄아민(75.19 g, 770.81 mmol, 1.2 eq, HCl)을 첨가하였다. 그 후 15 ℃에서 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드(EDCI; 147.77 g, 770.81 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. TLC 분석결과(석유 에테르(PE):에틸아세테이트(EA) = 3:1), 출발물질이 모두 사라졌으며 낮은 극성을 가지는 새로운 스팟이 검출되었다. 감압 농축하여 피리딘 용매를 제거하고, 다이클로로메테인(DCM; 500 mL)과 염산(500 mL, 2N), 소금물(200 mL)을 이용해 유기층을 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 감압 농축하여 황색 오일의 목적 화합물(110 g, 600.50 mmol, 93.49 % 수율)을 수득하였다.

[143] $^1$H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.47-7.40 (m, 1H), 7.39-7.38 (m, 2H), 7.14-7.13 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

[144] 단계 2: 1-(3-플루오로페닐)프로프-2-엔-1-온의 제조

[145] 상기 단계 1에서 얻어진 3-플루오로-N-메톡시-N-메틸-벤즈아마이드(110 g, 600.50 mmol, 1 eq)를 테트라하이드로퓨란(THF; 1L)에 녹인 후, 0 ℃에서 브로모(바이닐)마그네슘(1M, 630.53 mL, 1.05 eq)을 한 방울씩 적가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. TLC 분석결과(석유 에테르(PE):에틸아세테이트(EA) = 4:1), 출발물질이 모두 사라졌으며, 낮은 극성을 가지는 새로운 스팟이 검출되었다. 염산(4N, 500 mL)을 첨가하여 반응을 종결한 후, 메틸 tert-부틸 에터(MTBE; 2000 mL)와 소금물(500 mL)을 이용해 유기층을 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 농축하였다. 농축한 화합물을 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1)를 이용해 정제하여 황색 오일 상태의 목적 화합물(80 g, 532.80 mmol, 88.73 % 수율)을 수득하였다.

[146] $^1$H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.65 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H).

[147] 단계 3: 3-클로로-1-(3-플루오로페닐)프로판-1-온의 제조

[148] 상기 단계 2에서 얻어진 1-(3-플루오로페닐)프로프-2-엔-1-온(71 g, 472.86 mmol, 1.0 eq)을 다이클로로메테인(DCM; 71 mL)에 녹인 후, 0 ℃에서 HCl/다이옥세인(4M, 295.54 mL, 2.5 eq)을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 15 ℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. TLC 분석결과(석유 에테르(PE):에틸아세테이트(EA) = 10:1), 출발 물질은 모두 사라졌으며, 목적 화합물이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였고, 다이클로로메테인(DCM; 450 mL)과 물(200 mL * 5)을 첨가하여 유기층을 추출하였다. 황산나트륨으로 건조한 후 감압 농축하여 황색 고체의 목적 화합물(73 g, 391.19 mmol, 82.73 % 수율)을 수득하였다.

[149] $^1$H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.78-7.72 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.37-7.24 (m, 1H), 3.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

[150] 단계 4: (S)-3-클로로-1-(3-플루오로페닐)프로판-1-올의 제조

[151] (3aR)-1-메틸-3,3-다이페닐-3a,4,5,6-테트라하이드로피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤(1M, 32.15 mL, 0.1 eq)을 테트라하이드로퓨란(THF; 1.2 L)에 녹인 후, 보란 테트라하이드로퓨란($BH_3$·THF; 1M, 186.48 mL, 0.6 eq)을 0 ℃에서 질소기류 하에 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30 분간 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물에 테트라하이드로퓨란에 희석한 상기 단계 3에서 얻어진 3-클로로-1-(3-플루오로페닐)프로판-1-온(60 g, 309.02 mmol, 1 eq)을 0 ℃에서 한 방울씩 적가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. TLC 분석결과(석유 에테르(PE):에틸아세테이트(EA) = 5:1), 출발물질이 모두 사라졌으며, 목적 화합물 스팟이 검출되었다. 0 ℃에서 메탄올(100 mL)을 첨가하여 반응을 종결한 후, 용매를 감압 하에 날려주었다. 농축한 화합물을 다이클로로메테인(DCM; 100 mL * 3)과 염화암모늄($NH_4Cl$) 용액(300 mL)을 이용해 유기층을 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 감압 농축하였다. 농축한 화합물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르(PE):에틸아세테이트(EA) = 50:1 내지 5:1)를 사용해 정제하여 무색의 오일의 목적 화합물(140 g, 664.2 mmol, 71.65 % 수율, 89.49 % 순도, 65.5 % e.e)을 수득하였다.

[152] $^1$H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.33 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.26-2.15(m, 2H).

[153] 단계 5: tert-부틸 (S)-(3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로폭시)카바메이트의 제조

[154] tert-부틸 하이드록시카바메이트(50.4 g, 378.52 mmol, 1.05 eq)를 다이메틸포름아마이드(DMF; 500 mL)에 녹인 후, 0 ℃에서 질소기류 하에

수소화나트륨(NaH; 15.86 g, 396.55 mmol, 60 % 순도, 1.1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 다이메틸포름아마이드(DMF; 180 mL)에 희석된 상기 단계 4에서 얻어진 (S)-3-클로로-1-(3-플루오로페닐)프로판-1-올(68 g, 360.5 mmol, 1 eq)을 0 ℃에서 한 방울씩 첨가하고 10 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC분석 결과(석유 에테르(PE):에틸아세테이트(EA) = 2:1), 출발물질은 모두 사라졌으며, 목적 화합물이 검출되었다. 암모늄클로라이드 수용액(3 L)을 첨가하여 반응을 종결한 후, 에틸아세테이트(2000 mL)와 소금물(2000 mL)를 이용해 유기층을 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 감압 농축하여 밝은 황색 고체의 목적 화합물(176 g, 616.87 mmol, 85.56 % 수율)을 수득하였다.

[155] $^1$H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.67-7.64 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 1H), 4.99-4.84 (m, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 9H).

[156] 단계 6: tert-부틸 (R)-3-(3-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트의 제조

[157] 상기 단계 5에서 얻어진 tert-부틸 (S)-(3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로폭시)카바메이트(88 g, 308.44 mmol, 1 eq)와 트라이에틸아민(93.63 g, 925.31 mmol, 128.79 mL, 3 eq)을 다이클로로메테인(DCM; 1 L)에 녹인 후, 0 ℃에서 메탄설폰산 무수물(80.59 g, 462.65 mmol, 1.5 eq)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC 분석결과(석유 에테르(PE):에틸아세테이트(EA) = 3:1), 출발물질은 모두 사라졌으며, 새로운 스팟이 검출되었다. 물(2000 mL)을 첨가하여 반응을 종결한 후, 다이클로로메테인(DCM; 200 mL * 3)을 이용해 유기층을 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 감압 농축하였다. 농축한 화합물을 크로마토그래피(석유 에테르(PE):에틸아세테이트(EA) = 50:1 내지 5:1)로 정제하여 82.5% e.e 값을 가지는 목적 화합물 88 g을 추출하였다. 목적 화합물을 SFC(column: DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm * 50 mm, 10 um); mobile phase: [Neu-MeOH]; B%: 15%-15%, 3.4 min; 380 min)을 통해 정제하여 흰색 고체의 목적 화합물(51 g, 189.66 mmol, 30.74 % 수율, 99.4 % 순도)을 수득하였다.

[158] 상기 단계 6에서 얻어진 tert-부틸 (R)-3-(3-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트의 광학 이성질체의 순도는 아래 SFC 조건으로 분석하였다.

[159] Instrument: CAS-WH-ANA-SFC-C(SHIMADZU LC-30ADsf)

[160] Column: Amycoat 50 X 4.6 mm I.D., 3 um

[161] Mobile phase: Phase A for $CO_2$, and Phase B for MeOH(0.05 % DEA);

[162] Gradient elution: MeOH(0.05 % DEA) in $CO_2$ from 5% to 40%

[163] Flow rate: 3 mL/min; Detector: PDA;

[164] Column Temp: 35 ℃; Back Pressure: 100 Bar

[165] 상기 단계 6에서 얻어진 tert-부틸 (R)-3-(3-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트의 광학 이성질체 순도가 낮은 경우는 아래와 같은 SFC 조건으로 정제하여 원하는 노란색 액체의 광학 이성질체를 얻었다.

[166] Column: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 mm * 30 mm, 5 um);

[167] Mobile phase: [0.1% $NH_3H_2O$ MeOH]; B%: 15%-15%, 3.8 min; 600 min

[168] 단계 7: (R)-3-(3-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

[169] 상기 단계 6에서 얻어진 tert-부틸 (R)-3-(3-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트(50 g, 185.94 mmol, 1 eq)를 에틸아세테이트(EA; 200 mL)에 녹인 후, 0 ℃에서 HCl/EtOAc(4M, 300 mL, 6.45 eq)를 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 10 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS 분석 결과, 출발물질이 모두 사라졌고 고체를 얻기 위해 감압 농축하여 백색 고체의 목적 화합물(32 g, 150.26 mmol, 80.81 % 수율, 95.62 % 순도, 100 % e.e. HCl)을 수득하였다.

[170] MS: m/z 168.2 $[M+H]^+$

[171] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.53-7.43 (m, 2H), 7.39 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 5.01 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H).

[172] 상기 단계 7에서 화합물의 광학 이성질체 정제 또는 분석을 위해서 아래 조건을 이용하였다.

[173] Instrument: CAS-WH-ANA-SFC-C(SHIMADZU LC-30ADsf)

[174] Column: Chiralpak AY-3 50 X 4.6 mm I.D., 3 um;

[175] Mobile phase: Phase A for $CO_2$, and Phase B for IPA(0.05 % DEA);

[176] Gradient elution: B in A from 5% to 40%;

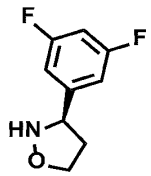
[177] Flow rate: 3 mL/min; Detector: PDA;

[178] Column Temp: 35 ℃; Back Pressure: 100 Bar

[179] **<제조예 4 내지 44>**

[180] 상기 제조예 1 내지 3과 유사한 방법으로 하기 제조예 4 내지 44의 화합물을 제조하였으며, 제조예 1 내지 44의 화합물을 사용하여 본 발명의 실시예 화합물을 제조하였다.

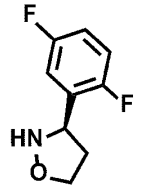
[181] **<제조예 4> (R)-3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘의 제조**

[182] 

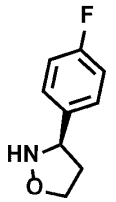
[183] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.36-7.27 (m, 3H), 5.04-4.98 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H),

4.46-4.36 (m, 1H), 4.25-4.19 (dd, *J* = 7.6, 15.2 Hz, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H).

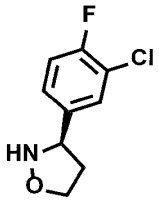
[184] <제조예 **5**> **(R)-3-(2,5-**다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

[185] 

[186] <제조예 **6**> **(R)-3-(4-**플루오로페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

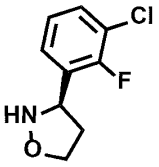
[187] 

[188] <제조예 **7**> **(R)-3-(3-**클로로**-4-**플루오로페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

[189] 

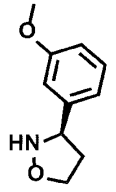
[190] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.82-7.89 (dd, *J* = 2, 7.2, 1H), 7.56-7.51 (s, *J* = 15.6, 2H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.54-2.52 (m, 1H).

[191] <제조예 **8**> **(R)-3-(3-**클로로**-2-**플루오로페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

[192] 

[193] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.49-7.42 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.66-4.65 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.67-3.65 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H).

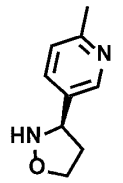
[194] <제조예 **9**> **(R)-3-(3-**메톡시페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

[195] 

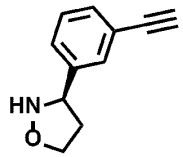
[196] $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 1H),

6.88-6.86 (m, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.69-2.66 (m, 2H).

[197] <제조예 **10**> **(R)-3-(6-**메틸피리딘**-3-**일)아이소옥사졸리딘의 제조

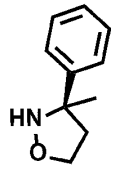
[198] 

[199] <제조예 **11**> **(R)-3-(3-**에티닐페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

[200] 

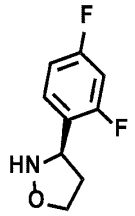
[201] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.49 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H).

[202] <제조예 **12**> **(R)-3-**메틸**-3-**페닐아이소옥사졸리딘의 제조

[203] 

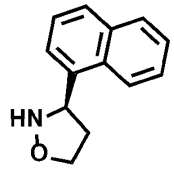
[204] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.88 (br s, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.46-3.28 (m, 1H), 2.72-2.54 (m, 2H), 1.64 (s, 3H).

[205] <제조예 **13**> **(R)-3-(2,4-**다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

[206] 

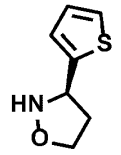
[207] $^1$H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.52-7.47(m, 1H), 6.87-6.75 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 2.73-2.64 (3, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H).

[208] <제조예 **14**> **(R)-3-(**나프탈렌**-1-**일)아이소옥사졸리딘의 제조

[209] 

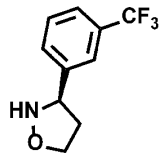
[210] $^1$H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.13 (br s, 1H), 7.89-7.88 (m, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 3H), 5.54 (br s, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H, *J* = 6.4 Hz), 4.15-4.03 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 1H).

[211] <제조예 **15**> **(R)-3-**(싸이오펜**-2-**일)아이소옥사졸리딘의 제조

[212] 

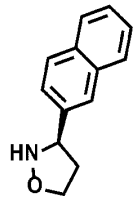
[213] $^1$H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.23 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 2H), 4.97-4.58 (m, 2H), 4.11-3.96 (m, 2H), 2.75-2.58 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H).

[214] <제조예 **16**> **(R)-3-(3-**(트라이플루오로메틸)페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

[215] 

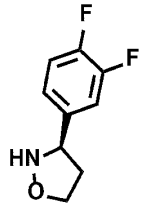
[216] $^1$H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.64-5.19 (m, 1H), 4.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H).

[217] <제조예 **17**> **(R)-3-**(나프탈렌**-2-**일)아이소옥사졸리딘의 제조

[218] 

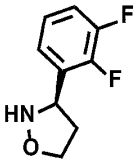
[219] $^1$H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.91-7.81 (m, 4H), 7.56-7.46 (m, 3H), 5.80-5.00 (m, 1H), 4.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.19-3.99 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H).

[220] <제조예 **18**> **(R)-3-(3,4-**다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

[221] 

[222] $^1$H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.24-7.19 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.46 (dd, J1 = 8.4 Hz, J2 = 5.6 Hz, 1H), 4.05 (dt, J1 = 8.0 Hz, J2 = 5.2 Hz, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H).

[223] <제조예 **19**> **(R)-3-(2,3-**다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

[224] 

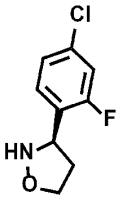
[225] $^1$H NMR (CHLOROFORM-d, 400 MHz) δ 7.29-7.27 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 5.44 (br s, 1H), 4.75 (dd, J1 = 4.4 Hz, J2 = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (dt, J1 = 5.2 Hz, J2 = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (q, J=8.0 Hz, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H).

[226] <제조예 **20**> **(R)-3-(3-**클로로**-2,4-**다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

[227] 

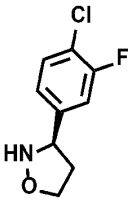
[228] $^1$H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 7.51 (dt, *J* = 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dt, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 4.64 (br s, 1H), 3.94 (dt, *J* = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 3.76-3.57 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H).

[229] <제조예 **21**> **(R)-3-(4-**클로로**-2-**플루오로페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

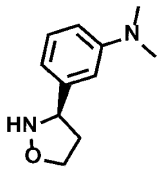
[230] 

[231] $^1$H NMR (400 MHz, DEUTERIUM OXIDE) δ 7.48-7.38 (m, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 5.29-5.20 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.79-2.66 (m, 1H).

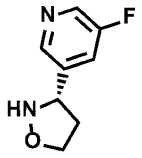
[232] <제조예 **22**> **(R)-3-(4-**클로로**-3-**플루오로페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

[233] 

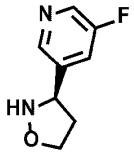
[234] <제조예 **23**> **(R)-3-**(아이소옥사졸리딘**-3-**일)**-N,N-**다이메틸아닐린의 제조

[235] 

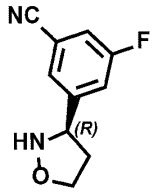
[236] <제조예 **24**> **(S)-3-(5-**플루오로피리딘**-3-**일)아이소옥사졸리딘의 제조

[237] 

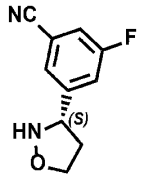
[238] <제조예 **25**> **(R)-3-(5-**플루오로피리딘**-3-**일)아이소옥사졸리딘의 제조

[239] 

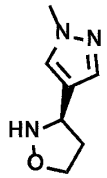
[240] <제조예 **26**> **(R)-3-**플루오로**-5-**(아이소옥사졸리딘**-3-**일)벤조나이트릴의 제조

[241] 

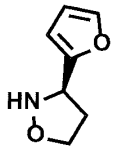
[242] <제조예 **27**> **(S)-3-**플루오로**-5-**(아이소옥사졸리딘**-3-**일)벤조나이트릴의 제조

[243] 

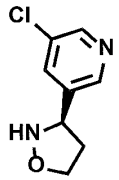
[244] <제조예 **28**> **(R)-3-(1-**메틸**-1H-**피라졸**-4-**일)아이소옥사졸리딘의 제조

[245] 

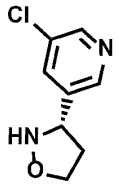
[246] <제조예 **29**> **(R)-3-(**퓨란**-2-**일)아이소옥사졸리딘의 제조

[247] 

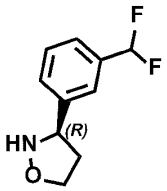
[248] <제조예 **30**> **(R)-3-(5-**클로로피리딘**-3-**일)아이소옥사졸리딘의 제조

[249] 

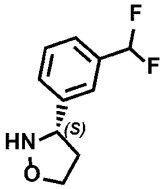
[250] <제조예 **31**> **(S)-3-(5-**클로로피리딘**-3-**일)아이소옥사졸리딘의 제조

[251] 

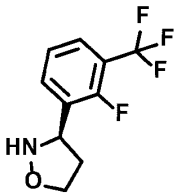
[252] <제조예 **32**> **(R)-3-(3-(**다이플루오로메틸)페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

[253] 

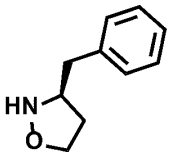
[254] <제조예 **33**> **(S)-3-(3-(**다이플루오로메틸)페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

[255] 

[256] <제조예 **34**>
**(R)-3-(2-**플루오로**-3-(**트라이플루오로메틸)페닐)아이소옥사졸리딘의 제조

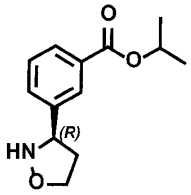
[257] 

[258] <제조예 **35**> **(S)-3-**벤질아이소옥사졸리딘의 제조

[259] 

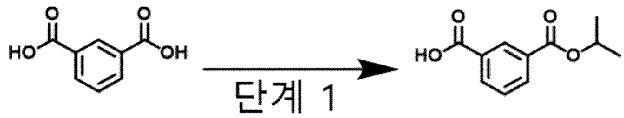
[260] $^1$H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 12.7-12.4 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 5H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.50 (dd, *J* = 4.8, 13.6 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 10.4, 13.2 Hz, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H).

[261] <제조예 **36**> 아이소프로필 **(R)-3-(**아이소옥사졸리딘**-3-**일)벤조에이트의 제조

[262] 

[263] 아래 <제조예 36-1>의 3-(아이소프로폭시카보닐)벤조산을 중간체로 하여, 상기 <제조예 3>과 유사한 방법으로 표제의 목적 화합물을 제조하였다.

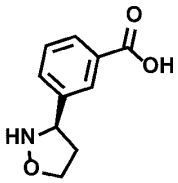
[264] **<제조예 36-1> 3-(아이소프로폭시카보닐)벤조산의 제조**

[265] 


[266] 단계 1: 3-(아이소프로폭시카보닐)벤조산의 제조

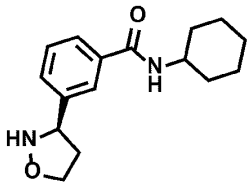
[267] 아이소프탈산(40 g, 1 eq)을 아이소프로필 알콜(150 mL)과 테트라하이드로퓨란(THF; 450 mL)에 녹인 후, 황산(concentrated $H_2SO_4$; 38.5 mL, 3 eq)을 가하였다. 반응 혼합물을 75 ℃에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 감압 농축하여 유기용매를 농축한 다음 에틸아세테이트(EA; 500 mL)와 물(200 mL)을 이용해 유기층을 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 감압 농축하였다. 농축한 화합물을 크로마토그래피(다이클로로메테인/메탄올 = 8/1)를 이용해 정제하여 투명한 오일의 목적 화합물(23.25 g, 46.5 % 수율)을 수득하였다.

[268] **<제조예 37> (R)-3-(아이소옥사졸리딘-3-일)벤조산의 제조**

[269] 

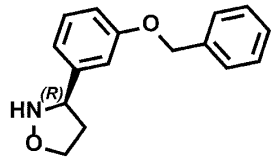
[270] 상기 <제조예 36>에서 얻어진 아이소프로필 (R)-3-(아이소옥사졸리딘-3-일)벤조에이트를 염기수용액으로 가수 분해하여 표제의 목적 화합물을 제조하였다.

[271] **<제조예 38> (R)-N-사이클로헥실-3-(아이소옥사졸리딘-3-일)벤즈아마이드의 제조**

[272] 

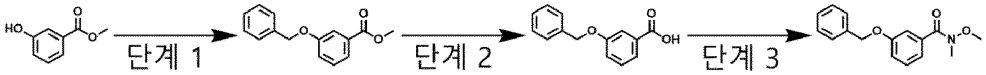
[273] 상기 <제조예 37>에서 얻어진 (R)-3-(아이소옥사졸리딘-3-일)벤조산을 사용하여 HATU 등의 방법으로 아마이드 작용기를 도입하여 표제의 목적 화합물을 제조하였다.

[274] **<제조예 39> (R)-3-(3-(벤질옥시)페닐)아이소옥사졸리딘의 제조**

[275] 

[276] 하기 <제조예 39-1>의 3-(벤질옥시)-N-메톡시-N-메틸벤즈아마이드를 중간체로 하여, 상기 <제조예 3>과 유사한 방법으로 표제의 목적 화합물을 제조하였다.

[277] **<제조예 39-1> 3-(벤질옥시)-N-메톡시-N-메틸벤즈아마이드의 제조**

[278] 


[279] 단계 1: 메틸 3-(벤질옥시)벤조에이트의 제조

[280] 메틸 3-하이드록시벤조에이트(20 g, 1.0 eq)를 아세톤(260 mL)에 녹인 후, (브로모메틸)벤젠(18.76 ml 1.2 eq)과 탄산칼륨(54.5 g, 3 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC 분석결과(헥세인:에틸아세테이트 = 3:2), 출발물질이 모두 사라졌으며 목적 화합물이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였고, 다이클로로메테인(DCM; 300 mL * 2)과 물(200 mL)을 첨가하여 유기층을 추출하였고, 황산나트륨으로 건조한 후 감압 농축하였다. 농축한 화합물을 헥세인을 이용해 재결정하여 흰색 고체의 목적 화합물(29.27 g, 92 % 수율)을 수득하였다.

[281] 단계 2: 3-(벤질옥시)벤조산의 제조

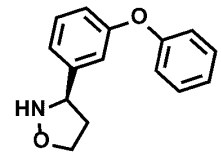
[282] 상기 단계 1에서 얻어진 메틸 3-(벤질옥시)벤조에이트(29 g, 1.0 eq)를 메탄올(MeOH; 300 ml)에 녹인 후, 수산화칼륨(KOH; 6M, 4.5 eq)을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 80 ℃에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC 분석결과(헥세인:에틸아세테이트 = 7:3), 출발물질이 모두 사라졌으며, 낮은 극성을 가지는 새로운 스팟이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였고, 물(100 ml)을 첨가하고 염산(3N)을 조금씩 적가 하여 용액을 pH 1로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 감압 여과 후 건조하여 흰색 고체의 목적 화합물(27 g, 99 % 수율)을 수득하였다.

[283] 단계 3: 3-(벤질옥시)-N-메톡시-N-메틸벤즈아마이드의 제조

[284] 상기 단계 2에서 얻어진 3-(벤질옥시)벤조산(20 g, 1.0 eq)을 다이클로로메테인(DCM; 700 ml)에 녹인 후, 1,1-카복실다이이미다졸(9.40 g, 1.1 eq)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(15.63 g, 1.1 eq)를 첨가하고, 40 ℃에서 18 시간 동안 교반하였다. UPLC/MS 분석결과 출발 물질은 모두 사라졌으며, 목적 화합물이 검출되었다. 반응 혼합물을 염산(1N, 500 ml)과 탄산수소나트륨 포화 수용액(500 ml)으로 씻어 주고, 황산나트륨으로 건조한 후

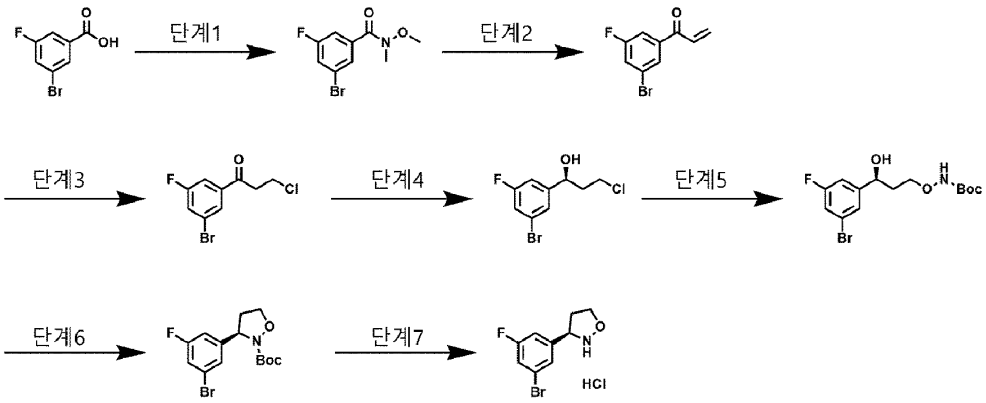
감압 농축하여 옅은 황색을 띠는 오일의 목적 화합물(90 g, 85 % 수율)을 수득하였다.

[285] **<제조예 40> (R)-3-(3-페녹시페닐)아이소옥사졸리딘의 제조**

[286] 

[287] 상기 <제조예 39>와 유사한 방법으로 표제의 목적 화합물을 제조하였다.

[288] **<제조예 41> (R)-3-(3-브로모-5-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘 하이드로클로라이드의 제조**

[289] 


[290] 단계 1: 3-브로모-5-플루오로-N-메톡시-N-메틸벤즈아마이드의 제조

[291] 3-브로모-5-플루오로벤조산(10 g, 1 eq)을 다이클로로메테인(110 mL)에 녹인 후, 상온에서 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(5.4 g, 1.2 eq), 트라이에틸아민(TEA; 5.7 mL, 0.9 eq), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드(EDCI; 11.5 g, 1.2 eq)를 차례로 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC 분석결과(다이클로로메테인), 출발물질이 모두 사라졌으며 낮은 극성을 가지는 새로운 스팟이 검출되었다. 에틸아세테이트(EA; 300 mL)와 포화 탄산수소나트륨 수용액(400 mL * 2)을 이용해 유기층을 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 감압 농축하여 황색 오일의 목적 화합물(11.2 g, 94.0 % 수율)을 수득하였다.

[292] 단계 2: 1-(3-브로모-5-플루오로페닐)프로프-2-엔-1-온

[293] 상기 단계 1에서 얻어진 3-브로모-5-플루오로-N-메톡시-N-메틸벤즈아마이드(11.2 g, 1 eq)를 테트라하이드로퓨란(THF; 220 mL)에 녹인 후, 브로모(바이닐)마그네슘(0.7M, 93 mL, 1.5 eq)을 0 ℃에서 한 방울씩 적가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC 분석결과(헥세인:다이클로로메테인 = 1:1), 출발물질이 모두 사라졌으며, 낮은 극성을 가지는 새로운 스팟이 검출되었다.

염산(1N, 50 mL)을 첨가하여 반응을 종결한 후, 에틸아세테이트(EA; 300 mL)와 염산(1N, 400 mL * 2)을 이용해 유기층을 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 농축하였다. 농축한 화합물을 크로마토그래피(헥세인:다이클로로메테인 = 1:1)를 이용해 정제하여 무색 오일 상태의 목적 화합물(7.9 g, 76 % 수율)을 수득하였다.

[294] 단계 3: 1-(3-브로모-5-플루오로페닐)-3-클로로프로판-1-온의 제조

[295] 상기 단계 2에서 얻어진 1-(3-브로모-5-플루오로페닐)프로프-2-엔-1-온(7.9 g, 1.0 eq)을 다이클로로메테인(DCM; 13 mL)에 녹인 후, 0 ℃에서 염산(HCl)/다이옥세인(4M, 13 mL, 1.2 eq)을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 상온에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC 분석결과(헥세인:다이클로로메테인 = 1:1), 출발 물질은 모두 사라졌으며, 목적 화합물이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였고, 에틸아세테이트(EA; 300 mL)와 포화 탄산수소나트륨 수용액(400 mL * 2)을 첨가하여 유기층을 추출하였고, 황산나트륨으로 건조한 후 감압 농축하여 황색의 오일 상태의 목적 화합물(8.9 g, 97 % 수율)을 수득하였다.

[296] 단계 4: (S)-1-(3-브로모-5-플루오로페닐)-3-클로로프로판-1-올의 제조

[297] (3aR)-1-메틸-3,3-다이페닐-3a,4,5,6-테트라하이드로피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤(1M, 6.7 mL, 0.2 eq)을 테트라하이드로퓨란(THF; 84 mL)에 녹인 후, 보란 다이메틸설파이드($BH_3 \cdot Me_2S$; 1M, 21.8 mL, 1.3 eq)를 0 ℃에서 질소기류 하에 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30 분간 교반한 후, 테트라하이드로퓨란에 희석한 상기 단계 3에서 얻어진 1-(3-브로모-5-플루오로페닐)-3-클로로프로판-1-온(8.9 g, 1 eq)을 0 ℃에서 한 방울씩 적가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC 분석결과(헥세인:다이클로로메테인 = 1:1), 출발물질이 모두 사라졌으며, 목적 화합물 스팟이 검출되었다. 20 ℃에서 메탄올(20 mL)을 첨가하여 반응을 종결한 후, 용매를 감압 하에 날려주었다. 농축한 화합물을 에틸아세테이트(EA; 300 mL)와 염산(1N, 400 mL * 2)을 이용해 유기층을 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 감압 농축하여 황색의 오일 상태의 목적 화합물(8.5 g, 95 % 수율)을 수득하였다.

[298] 단계 5: tert-부틸 (S)-(3-(3-브로모-5-플루오로페닐)-3-하이드록시프로폭시)카바메이트의 제조

[299] tert-부틸 하이드록시카바메이트(9.3 g, 2.2 eq)를 다이메틸포름아마이드(DMF; 80 mL)에 녹인 후, 0 ℃에서 질소기류 하에 수소화나트륨(NaH; 3.1 g, 60 % 순도, 2.4 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. 다이메틸포름아마이드(DMF; 10 mL)에 희석된 상기 단계 4에서 얻어진 (S)-1-(3-브로모-5-플루오로페닐)-3-클로로프로판-1-올(8.5 g, 1 eq)을 0 ℃에서 한 방울씩 첨가하고 상온에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC분석 결과(다이클로로메테인:EA = 9:1), 출발물질은 모두 사라졌으며, 목적 화합물이

검출되었다. 소금물(50 mL)을 첨가하여 반응을 종결한 후, 에틸아세테이트(EA; 300 mL)와 포화 탄산수소나트륨 수용액(400 mL * 3)를 이용해 유기층을 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 감압 농축하여 황색의 오일 상태의 목적 화합물(9.2 g, 79 % 수율)을 수득하였다.

[300] 단계 6: tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트의 제조

[301] 상기 단계 5에서 얻어진 tert-부틸 (S)-(3-(3-브로모-5-플루오로페닐)-3-하이드록시프로폭시)카바메이트(9.2 g, 1 eq)와 트라이페닐포스핀($Ph_3P$; 8.6 g, 1.3 eq)을 다이클로로메테인(DCM; 110 mL)에 녹인 후, 0 ℃에서 다이클로로메테인(DCM; 20 mL)에 희석된 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트(DIAD; 6.6 g, 1.3 eq)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC 분석결과(다이클로로메테인(DCM):에틸아세테이트(EA) = 9:1), 출발물질은 모두 사라졌으며, 새로운 스팟이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였고, 농축한 화합물을 크로마토그래피(다이클로로메테인:에틸아세테이트 = 10:0 내지 9:1)로 정제하여 황색의 오일 상태의 목적 화합물(7.7 g, 88 % 수율)을 수득하였다.

[302] 단계 7: (R)-3-(3-브로모-5-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘 하이드로클로라이드의 제조

[303] 상기 단계 6에서 얻어진 tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트(7.7 g, 1 eq)를 다이클로로메테인(DCM; 40 mL)에 녹인 후, 상온에서 HCl/다이옥세인(4M, 28 mL, 5 eq)을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS 분석 결과, 출발물질이 모두 사라졌고 고체를 얻기 위해 다이에틸에터(200 mL)를 첨가해서 생긴 침전물을 여과 및 건조시켜 백색 고체의 목적 화합물(5.3 g, 84 % 수율)을 수득하였다.

[304] 상기 단계 7에서 화합물의 광학 이성질체 정제 또는 분석을 위해 아래 조건을 이용하였다.

[305] Instrument: CAS-WH-ANA-SFC-C(SHIMADZU LC-30ADsf)

[306] Column: Chiralpak AY-3 50 X 4.6 mm I.D., 3 um;

[307] Mobile phase: Phase A for $CO_2$, and Phase B for IPA(0.05 % DEA);

[308] Gradient elution: B in A from 5% to 40%;

[309] Flow rate: 3 mL/min; Detector: PDA;

[310] Column Temp: 35 ℃; Back Pressure: 100 Bar

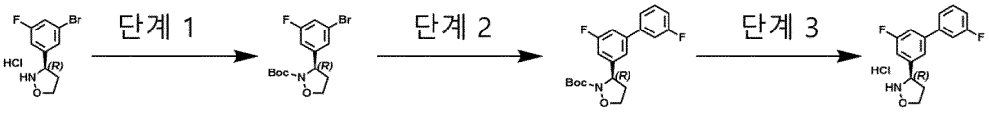
[311] 상기 단계 7에서 얻어진 (R)-3-(3-브로모-5-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘 하이드로클로라이드(5.3 g)는 아래와 같은 SFC 조건으로 정제하여 원하는 광학 이성질체(100 % 순도, 100 % e.e.)를 얻었다.

[312] Column: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 mm * 30 mm, 5 um);

[313] Mobile phase: [0.1% $NH_3H_2O$ MeOH]; B%: 15%-15%, 3.8 min; 600 min

[314] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.62-7.58 (m, 2H), 7.43 (dt, *J* = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.36 (td, *J* = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.81 (dtd, *J* = 12.4, 7.9, 4.4 Hz, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H).

[315] **<제조예 42> (R)-3-(3',5-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)아이소옥사졸리딘 하이드로클로라이드의 제조**

[316] 


[317] 단계 1: tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트의 제조

[318] 상기 <제조예 41>에서 얻어진 (R)-3-(3-브로모-5-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘 하이드로클로라이드(1 g, 1 eq)와 트라이에틸아민(TEA; 1.5 mL, 3 eq)을 테트라하이드로퓨란(7 mL)에 녹인 후, 0 ℃에서 다이-tert-부틸 다이카보네이트($Boc_2O$; 1.0 mL, 1.2 eq)를 천천히 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 50 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC 분석결과(DCM), 출발물질이 모두 사라졌으며 다른 극성을 가지는 새로운 스팟이 검출되었다. 에틸아세테이트(EA; 70 mL)와 포화 탄산수소나트륨 수용액(100 mL * 2)을 이용해 유기층을 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후 감압 농축하여 옅은 황색 오일의 목적 화합물(1.1 g, 95 % 수율)을 수득하였다.

[319] 단계 2: tert-부틸 (R)-3-(3',5-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트의 제조

[320] 상기 단계 1에서 얻어진 tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트(350 mg, 1 eq), (3-플루오로페닐)보론산(170 mg, 1.2 eq), $K_2CO_3$(280 mg, 2 eq)를 상온에서 질소기류 하에 1,4-다이옥세인(5 mL)에 녹였다. 그 후 80 ℃에서 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(110 mg, 0.1 eq)을 반응 혼합물에 첨가하고 3 시간 동안 교반하였다. TLC 분석결과(DCM), 출발물질이 모두 사라졌으며 다른 극성을 가지는 새로운 스팟이 검출되었다. 에틸아세테이트(EA; 70 mL)와 포화 탄산수소나트륨 수용액(100 mL * 2)을 이용해 유기층을 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 농축하였다. 농축한 화합물을 크로마토그래피(헥세인:다이클로로메테인 = 5:5 내지 0:10)를 이용해 정제하여 무색 오일 상태의 목적 화합물(320 mg, 88 % 수율)을 수득하였다.

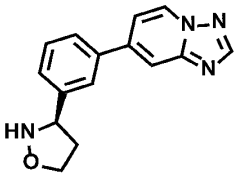
[321] 단계 3: (R)-3-(3',5-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)아이소옥사졸리딘 하이드로클로라이드의 제조

[322] 상기 단계 2에서 얻어진 tert-부틸

(R)-3-(3',5-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트(320 mg, 1 eq)를 다이클로로메테인(DCM; 2 mL)에 녹인 후, 상온에서 HCl/다이옥세인(4M, 1 mL, 5 eq)를 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS 분석 결과, 출발물질이 모두 사라졌으며, 고체를 얻기 위해 다이에틸에터(10 mL)를 첨가해서 생긴 침전물을 여과 및 건조시켜 백색 고체의 목적 화합물(240 mg, 91 % 수율)을 수득하였다.

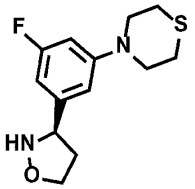
[323] **<제조예 43>**

**(R)-3-(3-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일)페닐)아이소옥사졸리딘의 제조**

[324] 

[325] 상기 <제조예 42>와 유사한 방법으로 표제의 목적 화합물을 제조하였다.

[326] **<제조예 44> (R)-3-(3-플루오로-5-싸이오모르폴리노페닐)아이소옥사졸리딘의 제조**

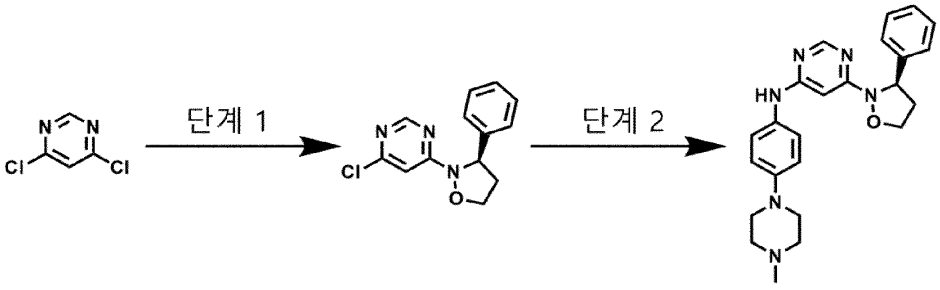
[327] 

[328] 상기 <제조예 41>의 화합물을 사용하여 $S_NAr$ 등의 방법으로 화합물을 제조하였다.

[329]

[330] **<실시예 1>**

**(R)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민의 제조**

[331] 


[332] <u>단계 1: (R)-2-(6-클로로피리미딘-4-일)-3-페닐아이소옥사졸리딘의 제조</u>

[333] 4,6-다이클로로피리미딘(600 mg, 1 eq)과 (R)-3-페닐아이소옥사졸리딘(631 mg, 1.05 eq)을 다이메틸설폭사이드(DMSO, 7 ml) 용매에 녹인 뒤, N,N-다이아이소프로필에틸아민(DIPEA; 1.41 mL, 2 eq)를 첨가하였다.

반응용액을 60 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 완결 후 에틸아세테이트와 물을 이용하여 추출하였다. 모아진 유기층을 소금물로 씻어주고 무수 황산나트륨으로 건조한 다음 감압 하에서 농축하고, MPLC(에틸아세테이트/헥세인)로 정제하여 투명한 액체의 목적 화합물(810 mg, 77 % 수율)을 수득하였다.

[334] 단계 2:

(R)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민의 제조

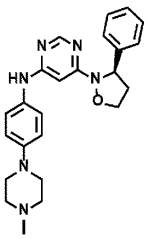
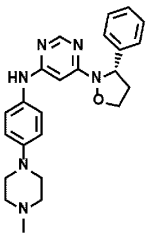
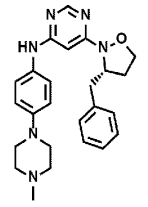
[335] 상기 단계 1에서 얻어진 (R)-2-(6-클로로피리미딘-4-일)-3-페닐아이소옥사졸리딘(139 mg, 1 eq)과 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린(152 mg, 1.5 eq) 및 탄산칼륨(220 mg, 3 eq)을 sec-부탄올(1.8 ml)에 첨가하여 녹인 후 질소 하에서 5 분 동안 초음파 처리하여 가스를 제거하였다. 반응 혼합물에 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)($Pd_2(dba)_3$, 47 mg, 0.1 eq) 및 엑스포스(Xphos; 51 mg, 0.2 eq)를 첨가한 후, 100 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후 셀라이트로 여과하고, 다이클로로메테인으로 씻어주었다. 얻어진 여과액을 농축한 후, Prep-HPLC로 정제하여 목적 화합물(71 mg, 32 %)을 수득하였다.

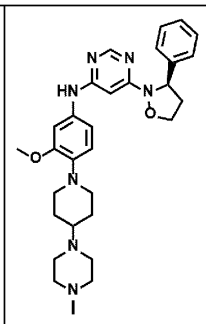
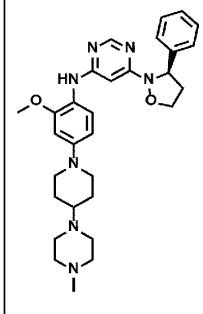
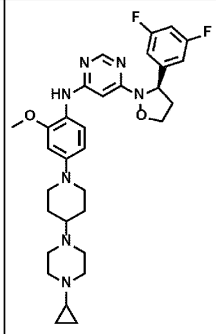
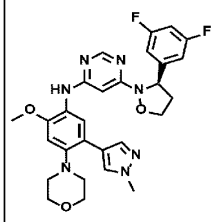
[336] $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.23 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.85 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.71 (dtd, *J* = 12.2, 7.9, 4.4 Hz, 1H), 2.64 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.04 (s, 1H).

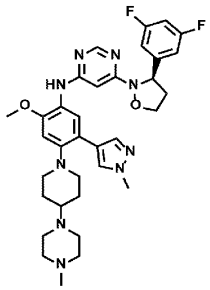
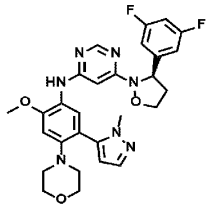
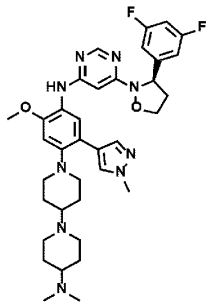
[337] **<실시예 2 내지 237>**

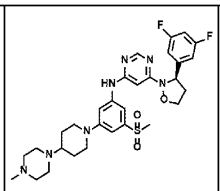
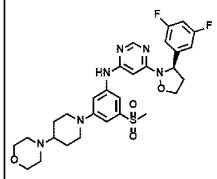
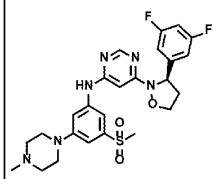
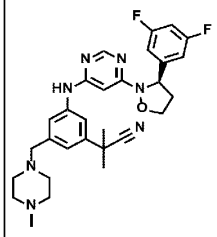
[338] 상기 실시예 1과 유사한 방법으로 본 발명의 모든 실시예 화합물(실시예 1 내지 237 화합물)을 제조하였으며, 각 실시예 화합물의 화합물명, 화학구조식, NMR 및 LCMS 분석 결과를 하기 [표 1]에 정리하여 나타내었다.

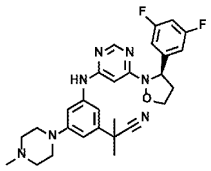
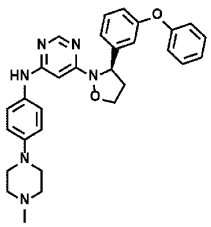
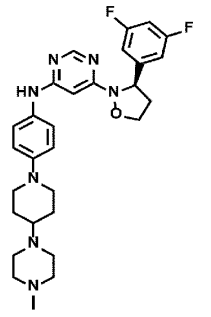
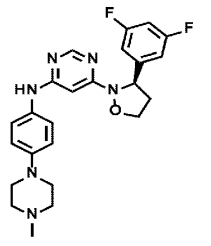
[339] [표1]

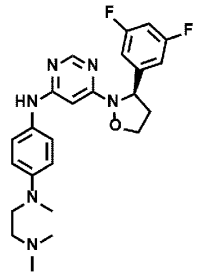
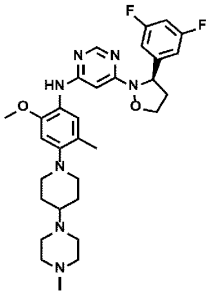
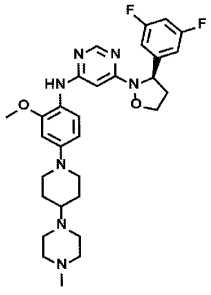
| 실시예 화합물 | 구조 | 화합물명 | $^1$H NMR; MS[M+H]$^+$ |
|---|---|---|---|
| 1 |  | (R)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.23 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.85 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.71 (dtd, *J* = 12.2, 7.9, 4.4 Hz, 1H), 2.64 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.04 (s, 1H); 417.4 [M+H]$^+$ |
| 2 |  | (S)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.23 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.85 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.71 (dtd, *J* = 12.2, 7.9, 4.4 Hz, 1H), 2.64 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.04 (s, 1H); 417.3 [M+H]$^+$ |
| 3 |  | (S)-6-(3-벤질아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | 431.4[M+H]$^+$ |

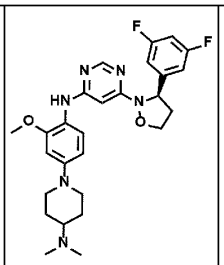
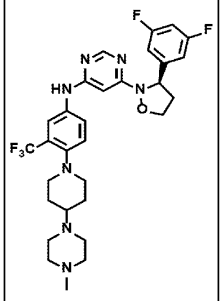
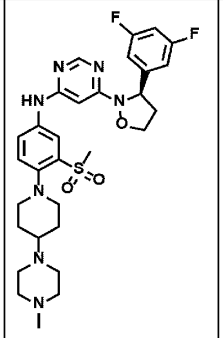
| | | | |
|---|---|---|---|
| 4 |  | (R)-N-(3-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.30-8.26 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.47-6.43 (m, 1H), 5.66 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.89-3.82 (m, 4H), 3.54 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.76-2.65 (m, 4H), 2.63-2.33 (m, 9H), 2.30 (s, 3H), 1.92 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H); 530.4 $[M+H]^+$ |
| 5 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.30 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.57-6.51 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.68 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.78-2.64 (m, 7H), 2.58-2.47 (m, 3H), 2.44-2.35 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.96 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H); 530.4 $[M+H]^+$ |
| 6 |  | (R)-N-(4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | 592.3 $[M+H]^+$ |
| 7 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-5-(1-메틸-1H-피라졸-4- | $^1$H NMR (400 MHz, Methanol-$d_4$) δ8.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.06-6.99 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.44 (dt, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 4H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, |

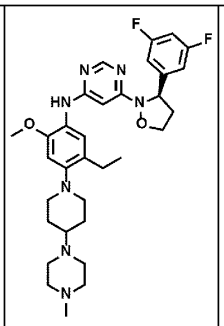
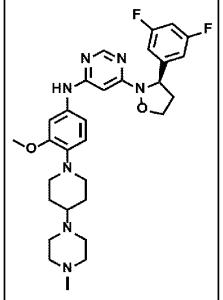
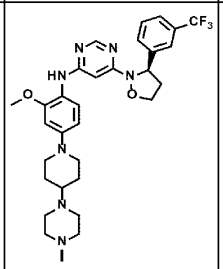
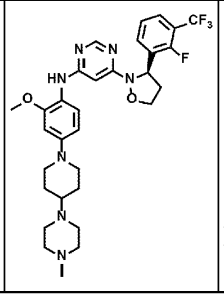
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 일)-4-모르폴리노페닐)피리미딘-4-아민 | 5H), 2.54-2.44 (m, 1H); 550.4 [M+H]+ |
| 8 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | 1H NMR (400 MHz, Methanol-$d_4$) δ8.50 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.01 (dt, $J$ =6.8, 2.1 Hz, 2H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.52 (d, $J$ = 10.1 Hz, 1H), 4.42 (d, $J$ = 4.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 4H), 4.06 (s, 1H), 3.91 (s, 5H), 3.81-3.47 (m, 7H), 3.37 (s, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.84 (t, $J$ = 11.8 Hz, 2H), 2.48 (d, $J$ = 5.9 Hz, 1H), 2.32 (d, $J$ = 11.7 Hz, 2H), 2.13 (d, $J$ = 9.4 Hz, 2H); 646.5 [M+H]+ |
| 9 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-모르폴리노페닐)피리미딘-4-아민 | 550.4 [M+H]+ |
| 10 |  | (R)-1'-(4-((6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-메톡시-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-N,N-다이메틸-[1,4'-바이피페리딘]-4-아민 | 674.6 [M+H]+ |

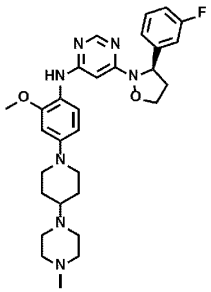
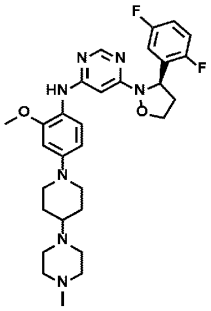
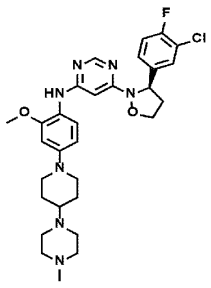
| | | | |
|---|---|---|---|
| 11 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-5-(메틸설폰일)페닐)피리미딘-4-아민 | 614.3 $[M+H]^+$ |
| 12 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-(메틸설폰일)-5-(4-모르폴리노피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | 601.3 $[M+H]^+$ |
| 13 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(메틸설폰일)페닐)피리미딘-4-아민 | 531.3 $[M+H]^+$ |
| 14 |  | (R)-2-(3-((6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-2-메틸프로판나이트릴 | 534.3 $[M+H]^+$ |

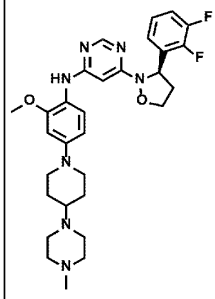
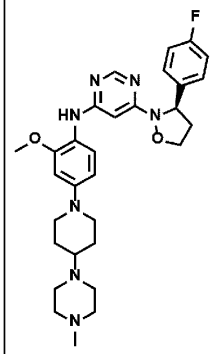
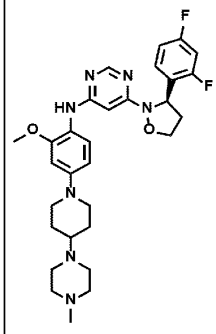
| | | | |
|---|---|---|---|
| 15 |  | (R)-2-(3-((6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-2-메틸프로판나이트릴 | 520.3 $[M+H]^+$ |
| 16 |  | (R)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-6-(3-(3-페녹시페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.25 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.12 (dt, *J* = 4.1, 2.0 Hz, 2H), 7.11-7.05 (m, 3H), 7.01 (dt, *J* = 5.3, 1.8 Hz, 3H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 3H), 6.90-6.85 (m, 2H), 5.63 (dt, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 4.22 (td, *J* = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 3.93-3.79 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 4H), 2.61 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (dd, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H); 509.4 $[M+H]^+$ |
| 17 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.20 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 4H), 6.69 (tt, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.83 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.82 (s, 7H), 2.77-2.69 (m, 4H), 2.54 (tt, *J* = 11.5, 3.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H); 536.4 $[M+H]^+$ |
| 18 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.99-6.92 (m, 4H), 6.69 (tt, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.83 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.31-3.23 (m, 4H), 2.75 (t, *J* = 5.2 Hz, 5H), 2.43 (s, |

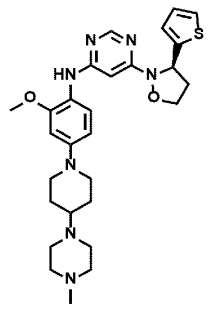
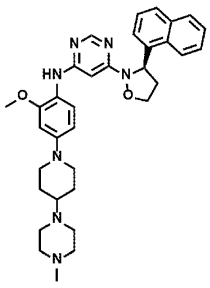
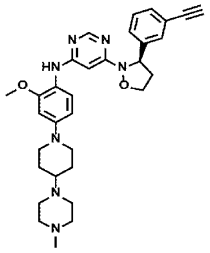
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 3H), 2.33 (ddd, *J* = 12.4, 8.3, 4.7 Hz, 1H); 453.3 $[M+H]^+$ |
| 19 |  | (R)-$N^1$-(6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)-$N^4$-(2-(다이메틸아미노)에틸)-$N^4$-메틸벤젠-1,4-다이아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.20 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 3H), 6.33-6.31 (m, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.08 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.83 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.57-3.52 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.78-2.62 (m, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.36-2.27 (m, 1H); 455.3 $[M+H]^+$ |
| 20 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.51 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.69 (tt, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.40-6.37 (m, 1H), 5.64 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.86 (s, 7H), 2.78-2.62 (m, 4H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.74 (qd, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 2H); 580.4 $[M+H]^+$ |
| 21 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.28 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.73-6.65 (m, 1H), 6.57-6.52 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 4H), 3.74-3.68 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 8H), 2.66-2.57 (m, 3H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 4H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H); 566.5 $[M+H]^+$ |

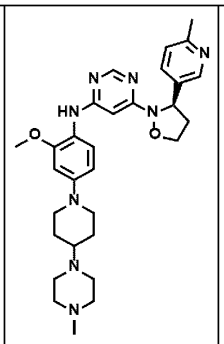
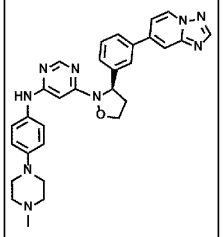
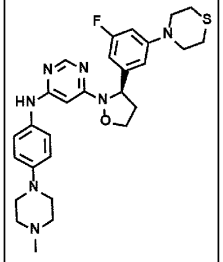
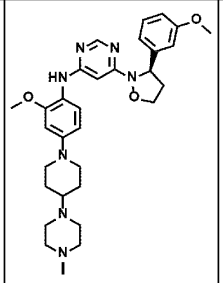
| | | | |
|---|---|---|---|
| 22 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.30 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 6.58-6.53 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 4H), 3.74-3.68 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 3H), 2.48-2.28 (m, 8H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H); 511.5 [M+H]$^+$ |
| 23 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-3-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.57 (s, 1H), 8.25-8.22 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.70 (tt, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.50-6.48 (m, 1H), 5.62 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.88 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.88 (s, 5H), 2.81-2.71 (m, 3H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.75 (tt, *J* = 11.9, 6.0 Hz, 2H); 604.4 [M+H]$^+$ |
| 24 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-3-(메틸설폰일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.30-8.26 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.70 (tt, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.53-6.51 (m, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.17 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.93 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.35-3.28 (m, 4H), 2.82-2.70 (m, 9H), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.75 (q, *J* = 11.9 Hz, 2H); 614.4 [M+H]$^+$ |

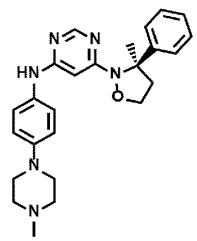
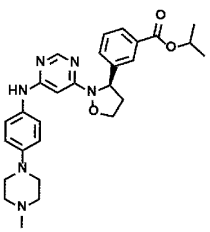
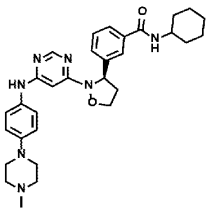
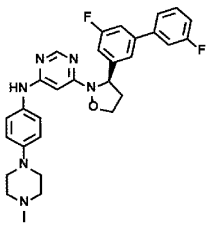
| | | | |
|---|---|---|---|
| 25 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.29 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.72-6.67 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.90-3.79 (m, 7H), 3.13 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.79-2.62 (m, 12H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.96 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.73 (qd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 2H); 594.4 $[M+H]^+$ |
| 26 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.25-8.20 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 3H), 6.86-6.78 (m, 2H), 6.69 (tt, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.82-2.65 (m, 8H), 2.64-2.47 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.94 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.82 (tt, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 2H); 566.4 $[M+H]^+$ |
| 27 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.28 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (dt, *J* = 15.8, 7.7 Hz, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.59-6.49 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.74 (dd, *J* = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.93-3.80 (m, 4H), 3.71 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.81-2.67 (m, 7H), 2.62 (s, 4H), 2.48-2.31 (m, 5H), 1.97 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H); 598.44 $[M+H]^+$ |
| 28 |  | (R)-6-(3-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-( | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.28 (s, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.93 (dd, *J* = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 4H), 3.72 |

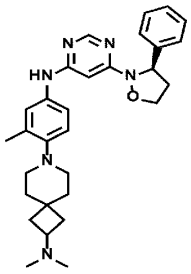
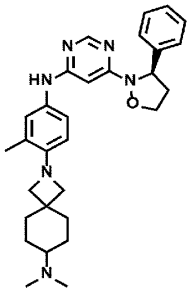
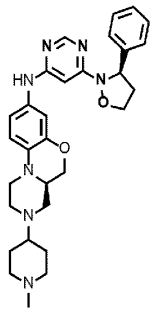
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.80-2.51 (m, 10H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.71 (q, *J* = 11.4, 10.9 Hz, 2H); 616.35 $[M+H]^+$ |
| 29 |  | (R)-6-(3-(3-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.30 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 13.5, 8.8 Hz, 2H), 6.94 (td, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.57-6.51 (m, 2H), 6.40 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 4H), 3.71 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.78-2.53 (m, 11H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.96 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.70 (dt, *J* = 11.5, 7.9 Hz, 2H); 548.39 $[M+H]^+$ |
| 30 |  | (R)-6-(3-(2,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.30 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.00 (td, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 6.94-6.86 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.58-6.52 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.87 (dd, *J* = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.71 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.80-2.66 (m, 7H), 2.56 (s, 4H), 2.42 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.70 (dd, *J* = 20.7, 11.3 Hz, 2H); 566.36 $[M+H]^+$ |
| 31 |  | (R)-6-(3-(3-클로로-4-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.28 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 11.0 Hz, 4H), 3.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.78-2.68 (m, 5H), 2.58 (s, 6H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 4H), 1.97 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.70 (dd, *J* = |

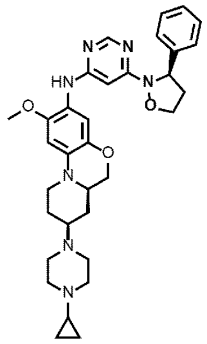
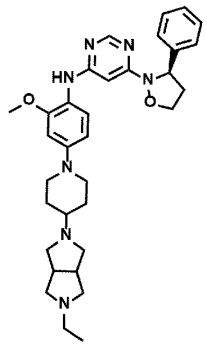
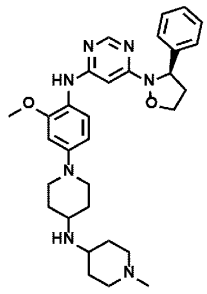
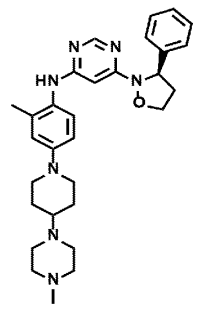
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 22.3, 10.3 Hz, 2H); 582.36 $[M+H]^+$ |
| 32 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.27 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 3H), 6.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.09 (dt, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.86-2.60 (m, 11H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H); 566.31 $[M+H]^+$ |
| 33 |  | (R)-6-(3-(4-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.27 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 4.11 (dt, *J* = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 4H), 3.71 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.88-2.55 (m, 11H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 4H), 1.97 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H); 548.31 $[M+H]^+$ |
| 34 |  | (R)-6-(3-(2,4-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.49 (q, *J* = 8.6, 8.1 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 7.07 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.68 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 4H), 3.72 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.43-3.36 (m, 5H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.67 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.38-2.25 (m, 4H), 2.21-2.09 (m, 4H), 1.83 (d, 2H), 1.51 (q, *J* = 11.4 Hz, 2H); 566.27 $[M+H]^+$ |

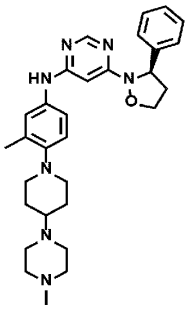
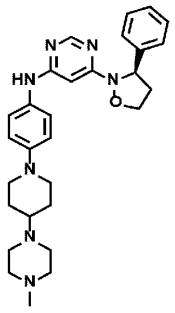
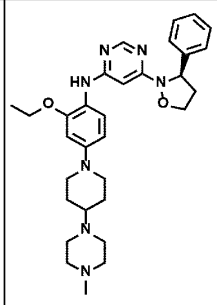
| | | | |
|---|---|---|---|
| 35 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-(싸이오펜-2-일)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.32 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.55-6.49 (m, 2H), 6.38 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 8.3, 3.5 Hz, 1H), 4.17 (td, *J* = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 3.93 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75-3.67 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.75 (td, *J* = 12.2, 2.3 Hz, 3H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.55-2.44 (m, 2H), 1.98 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H); 536.4 $[M+H]^+$ |
| 36 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-(나프탈렌-1-일)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.28 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58-7.43 (m, 4H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.00 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.97-2.87 (m, 4H), 2.76 (t, J = 12.0 Hz, 3H), 2.63 (s, 4H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.97 (d, 2H), 1.75 (ddd, 2H); 580.39 $[M+H]^+$ |
| 37 |  | (R)-6-(3-(3-에티닐페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | 554.3 $[M+H]^+$ |

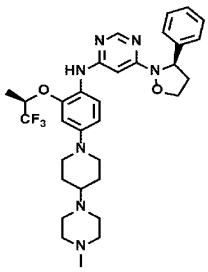
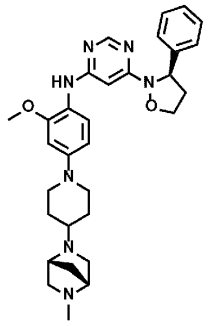
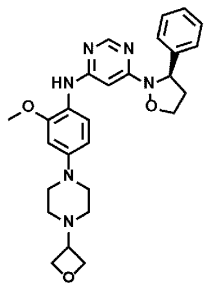
| | | | |
|---|---|---|---|
| 38 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-(6-메틸피리딘-3-일)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ8.75-8.49 (m, 2H), 8.22-8.12 (m, 1H), 8.08-7.94 (m, 1H), 7.57-7.27 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.61-6.50 (m, 1H), 6.25-6.12 (m, 1H), 5.65-5.53 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.91-3.67 (m, 6H), 3.50-3.27 (m, 4H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.83-2.66 (m, 6H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.38-2.19 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 2H); 545.4[M+H]$^+$ |
| 39 |  | (R)-6-(3-(3-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-7-일)페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | 534.3 [M+H]$^+$ |
| 40 |  | (R)-6-(3-(3-플루오로-5-싸이오모르폴리노페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | 536.3 [M+H]$^+$ |
| 41 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-(3-메톡시페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ10.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.89-6.79 (m, 3H), 6.62-6.52 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.54 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.24 (td, *J* = 7.5, 5.5 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 8H), 3.66 (s, 8H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 6H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H); |

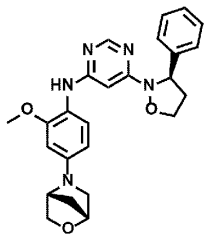
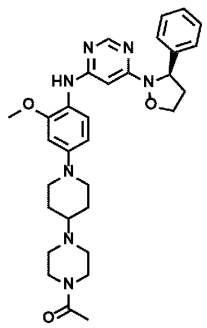
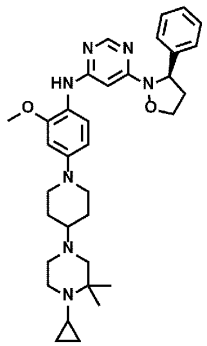
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 560.4 [M+H]+ |
| 42 |  | (R)-6-(3-메틸-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | 431.3 [M+H]+ |
| 43 |  | 아이소프로필 (R)-3-(2-(6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아이소옥사졸리딘-3-일)벤조에이트 | 503.3 [M+H]+ |
| 44 |  | (R)-N-사이클로헥실-3-(2-(6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아이소옥사졸리딘-3-일)벤즈아마이드 | 542.3 [M+H]+ |
| 45 |  | (R)-6-(3-(3',5-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.27 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.45-7.10 (m, 9H), 7.09-6.90 (m, 3H), 6.40 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.11 (td, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.85 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.26-3.19 (m, 4H), 2.76 (dtt, *J* = 12.2, 7.6, 4.2 Hz, 1H), 2.63-2.54 (m, 4H), 2.44-2.31 (m, 4H); 529.4 [M+H]+ |

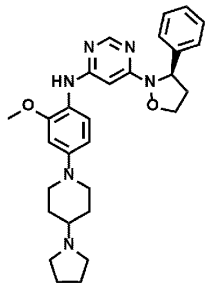
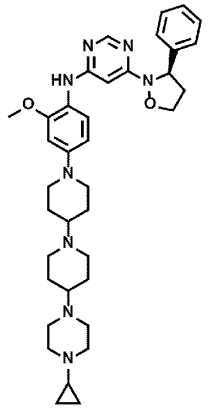
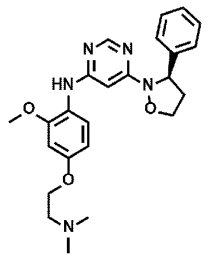
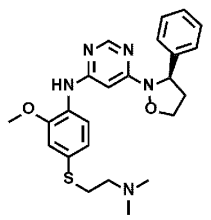
| | | | |
|---|---|---|---|
| 46 |  | (R)-N,N-다이메틸-7-(2-메틸-4-((6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-7-아자스파이로[3.5]노난-2-아민 | 499.3 $[M+H]^+$ |
| 47 |  | (R)-N,N-다이메틸-2-(2-메틸-4-((6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-2-아자스파이로[3.5]노난-7-아민 | 499.3 $[M+H]^+$ |
| 48 |  | (R)-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-N-(6-((R)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)-1,2,3,4,4a,5-헥사하이드로벤조[b]피라지노[1,2-d][1,4]옥사진-8-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.17 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.79-6.69 (m, 3H), 6.42 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 10.6, 2.7 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 3.88 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.68 (dt, *J* = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.16 (ddt, *J* = 11.5, 9.4, 2.9 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.88 (dt, *J* = 10.5, 2.6 Hz, 1H), 2.80 (td, *J* = 11.8, 3.4 Hz, 1H), 2.73 (ddt, *J* = 8.8, 7.6, 4.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (ddt, *J* = 11.6, 8.9, 3.8 Hz, 3H), 2.38 (dtd, *J* = 12.4, 7.9, 4.7 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.98-1.86 (m, 4H); 528.37 $[M+H]^+$ |

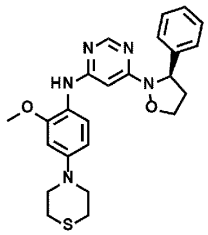
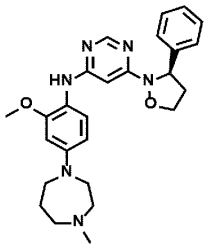
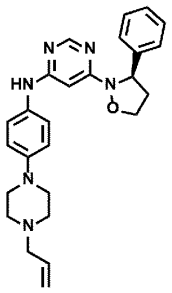
| | | | |
|---|---|---|---|
| 49 |  | (6aR,8S)-8-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-메톡시-N-(6-((R)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[b]피리도[1,2-d][1,4]옥사진-3-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.29 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.98 (dd, *J* = 10.8, 8.2 Hz, 1H), 3.90 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.02 (dd, *J* = 11.4, 8.4 Hz, 1H), 2.79-2.47 (m, 10H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 7H); 584.45 $[M+H]^+$ |
| 50 |  | N-(4-(4-(5-에틸헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)-6-((R)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | 570.3 $[M+H]^+$ |
| 51 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-(4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | 544.3 $[M+H]^+$ |
| 52 |  | (R)-N-(2-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4- | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.85-6.73 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.85 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 30.2 Hz, 8H), |

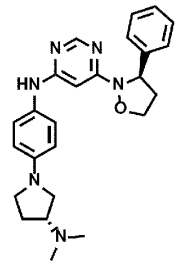
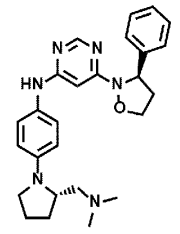
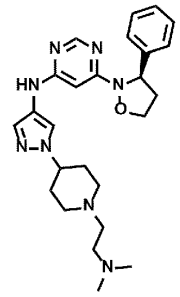
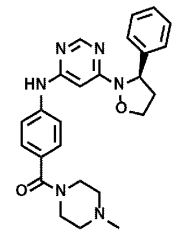
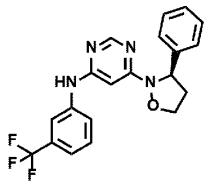
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 아민 | 2.81-2.66 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.72 (qd, *J* = 12.1, 4.0 Hz, 2H); 514.34 $[M+H]^+$ |
| 53 |  | (R)-N-(3-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.29-8.26 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.45-6.43 (m, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.9, 4.5 Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.83-2.61 (m, 8H), 2.60-2.45 (m, 3H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H); 514.3 $[M+H]^+$ |
| 54 |  | (R)-N-(4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.20 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.86 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.79-2.63 (m, 11H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.69 (qd, *J* = 12.1, 4.0 Hz, 2H); 500.3 $[M+H]^+$ |
| 55 |  | (R)-N-(2-에톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | 544.3 $[M+H]^+$ |

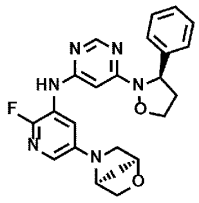
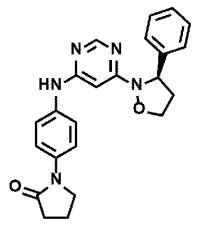
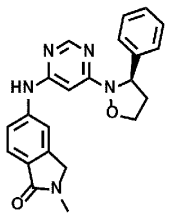
| | | | |
|---|---|---|---|
| 56 |  | N-(4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-(((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)페닐)-6-((R)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.31 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.56 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.13 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.84-2.46 (m, 11H), 2.40 (ddd, *J* = 12.5, 8.3, 4.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.68 (qd, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 2H), 1.49-1.46 (m, 3H), 1.33-1.27 (m, 1H); 612.38 [M+H]$^+$ |
| 57 |  | N-(2-메톡시-4-(4-((1R,4R)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-((R)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ10.95 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.57 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.95-2.81 (m, 7H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.94 (s, 3H); 542.40 [M+H]$^+$ |
| 58 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | 489.3 [M+H]$^+$ |

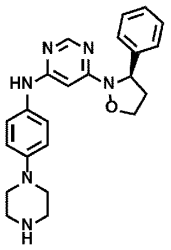
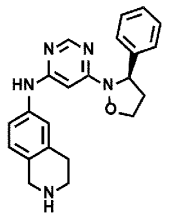
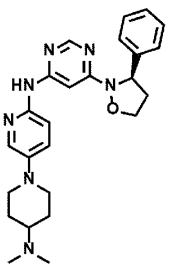
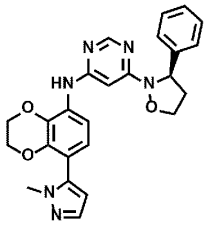
| | | | |
|---|---|---|---|
| 59 |  | N-(4-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-2-메톡시페닐)-6-((R)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.28 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (dd, *J* = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 2H); 446.3 [M+H]$^+$ |
| 60 |  | (R)-1-(4-(1-(3-메톡시-4-((6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페리딘-4-일)피페라진-1-일)에탄-1-온 | 558.3 [M+H]$^+$ |
| 61 |  | (R)-N-(4-(4-(4-사이클로프로필-3,3-다이메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.23 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.55-6.48 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.13 (td, *J* = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.08-2.86 (m, 3H), 2.82-2.63 (m, 6H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.14 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.44 (s, 6H); 584.5 [M+H]$^+$ |

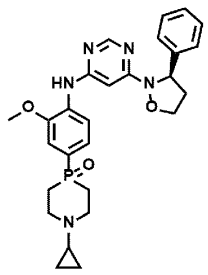
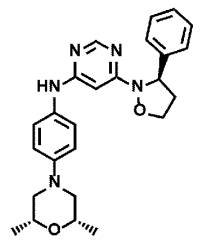
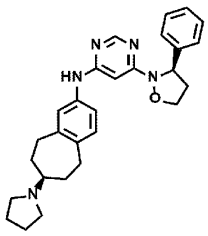
| | | | |
|---|---|---|---|
| 62 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ12.12 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.67-6.54 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.57 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.93-3.35 (m, 7H), 3.28-3.13 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.25-1.89 (m, 8H); 501.3 [M+H]$^+$ |
| 63 |  | (R)-N-(4-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-2-메톡시페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.22 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.55 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.75-2.55 (m, 12H), 2.49-2.35 (m, 5H), 1.98-1.63 (m, 12H); 639.56 [M+H]$^+$ |
| 64 |  | (R)-N-(4-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-2-메톡시페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.30 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.17-4.07 (m, 3H), 3.89 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.72 (tdd, *J* = 8.7, 7.9, 4.4 Hz, 1H), 2.43-2.32 (m, 7H); 436.24 [M+H]$^+$ |
| 65 |  | (R)-N-(4-((2-(다이메틸아미노)에틸)싸이오)-2-메톡시페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일) | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), |

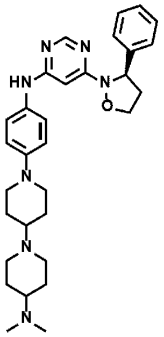
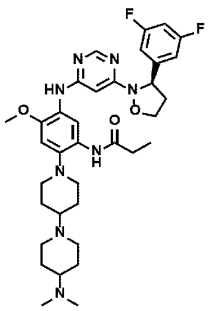
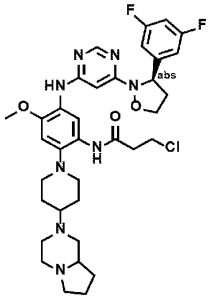
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 피리미딘-4-아민 | 5.68 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.16 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.96-3.87 (m, 4H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.29 (s, 6H); 452.21 $[M+H]^+$ |
| 66 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-싸이오모르폴리노페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.30 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.56-6.48 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.89 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 4H), 2.81-2.67 (m, 5H), 2.44-2.34 (m, 1H); 450.22 $[M+H]^+$ |
| 67 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.26 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.34 (td, *J* = 6.9, 6.3, 3.0 Hz, 3H), 7.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.31-6.23 (m, 2H), 5.68 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.88 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.50 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.13 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H); 461.21 $[M+H]^+$ |
| 68 |  | (R)-N-(4-(4-알릴피페라진-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.81 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 4H), 7.29-7.17 (m, 3H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.03-5.91 (m, 1H), 5.62 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 5.47-5.36 (m, 2H), 4.17 (td, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.04 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H); 443.3 $[M+H]^+$ |

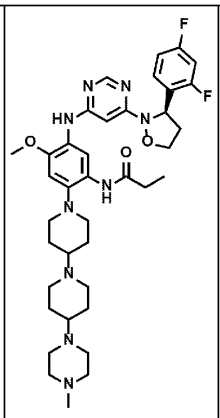
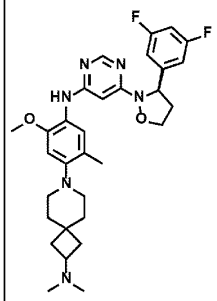
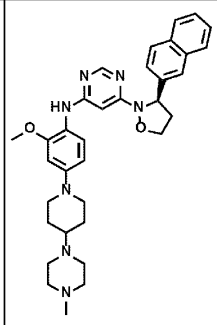
| | | | |
|---|---|---|---|
| 69 |  | N-(4-((R)-3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)-6-((R)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ10.89 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 6H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.75-3.55 (m, 3H), 3.38 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.50-2.34 (m, 4H); 431.3 [M+H]$^+$ |
| 70 |  | N-(4-((S)-2-((다이메틸아미노)메틸)피롤리딘-1-일)페닐)-6-((R)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | 445.3 [M+H]$^+$ |
| 71 |  | (R)-N-(1-(1-(2-(다이메틸아미노)에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | 463.3 [M+H]$^+$ |
| 72 |  | (R)-(4-메틸피페라진-1-일)(4-((6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄온 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.66 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (td, *J* = 7.7, 4.5 Hz, 1H), 3.93 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.63 (s, 4H), 2.48-2.37 (m, 4H); 445.24 [M+H]$^+$ |
| 73 |  | (R)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.36 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.52 (d, *J* |

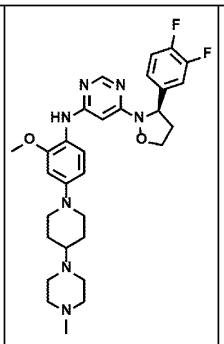
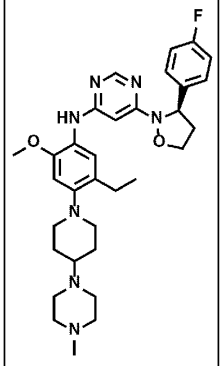
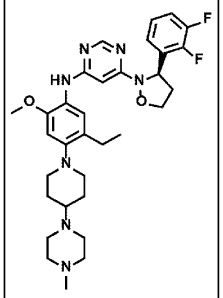
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 딘-4-아민 | = 1.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.77 (dtd, *J* = 12.2, 8.0, 4.4 Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H); 387.17 $[M+H]^+$ |
| 74 |  | N-(5-((1S,4S)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-6-((R)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.37 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.19 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.97-3.86 (m, 3H), 3.59 (dd, *J* = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.78 (dddd, *J* = 12.0, 8.6, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 2.43 (dtd, *J* = 12.5, 7.9, 4.7 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 22.7, 9.8, 2.4 Hz, 2H); 435.27 $[M+H]^+$ |
| 75 |  | (R)-1-(4-((6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)피롤리딘-2-온 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.26 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.39-7.27 (m, 5H), 6.49 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.14 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.88 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.75 (dtd, *J* = 12.5, 8.0, 4.3 Hz, 1H), 2.64 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.20 (dd, *J* = 13.7, 6.3 Hz, 2H); 402.21 $[M+H]^+$ |
| 76 |  | (R)-2-메틸-5-((6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)아이소인돌린-1-온 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.32 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.37 (td, *J* = 6.9, 1.6 Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.18 (td, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.42 (dtd, *J* = 12.5, 7.9, 4.8 Hz, 1H); 388.23 $[M+H]^+$ |

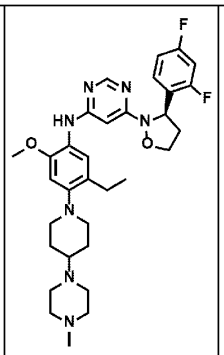
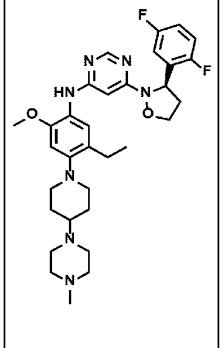
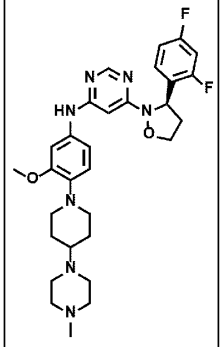
| | | | |
|---|---|---|---|
| 77 |  | (R)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.19 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.5, 6.8 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.39 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 7.7, 4.4 Hz, 1H), 3.87 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 6.5, 3.5 Hz, 4H), 3.17 (dd, *J* = 6.5, 3.5 Hz, 4H), 2.74 (dddd, *J* = 12.1, 8.7, 7.6, 4.5 Hz, 1H), 2.38 (dtd, *J* = 12.4, 7.9, 4.7 Hz, 1H); 403.23 $[M+H]^+$ |
| 78 |  | (R)-N-(6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.23 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.14 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.88 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.43-3.33 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H); 374.2 $[M+H]^+$ |
| 79 |  | (R)-N-(5-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.76 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.0, 7.1 Hz, 3H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 5.67 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.21 (td, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.66 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.87-2.71 (m, 4H), 2.55 (s, 6H), 2.42 (ddt, *J* = 11.5, 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.80 (qd, *J* = 12.1, 4.1 Hz, 1H); 446.30 $[M+H]^+$ |
| 80 |  | (R)-N-(8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-6-(3-페닐아이 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.39 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 1.9 Hz, |

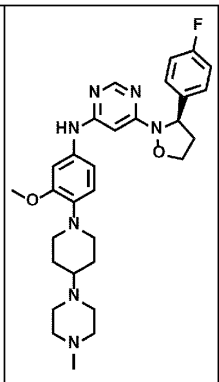
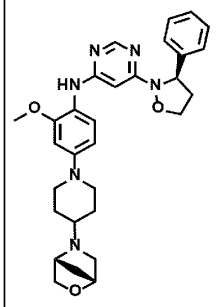
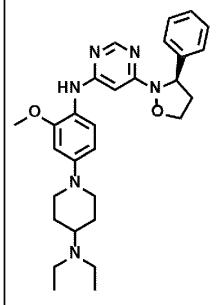
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | 1H), 5.69 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.40-4.29 (m, 4H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.95 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H); 457.2 $[M+H]^+$ |
| 81 |  | (R)-1-사이클로프로필-4-(3-메톡시-4-((6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-1,4-아자포스피난 4-옥사이드 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ10.67 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 5H), 6.03 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.03-3.79 (m, 7H), 3.03 (td, *J* = 14.7, 4.9 Hz, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.18 (t, *J* = 17.1 Hz, 2H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.00-0.91 (m, 2H); 506.3 $[M+H]^+$ |
| 82 |  | N-(4-((2R,6S)-2,6-다이메틸모르폴리노)페닐)-6-((R)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | 432.3 $[M+H]^+$ |
| 83 |  | 6-((R)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)-N-((R)-7-(피롤리딘-1-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아눌렌-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ12.65 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.40-7.29 (m, 4H), 7.20-7.04 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.41 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.98-2.87 (m, 5H), 2.78 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.51-2.36 (m, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 2H); 456.3 $[M+H]^+$ |

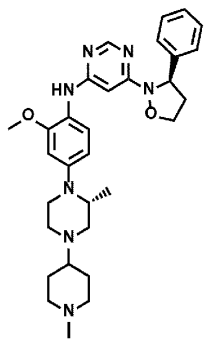
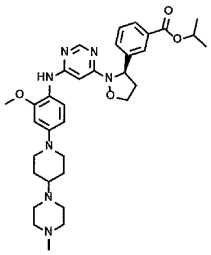
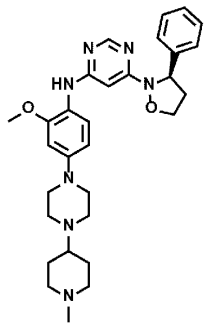
| | | | |
|---|---|---|---|
| 84 |  | (R)-N,N-다이메틸-1'-(4-((6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-[1,4'-바이피페리딘]-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.27 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.86 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.05 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.78-2.67 (m, 3H), 2.52-2.35 (m, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.29-2.19 (m, 3H), 1.98-1.83 (m, 5H), 1.72 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H); 528.3 $[M+H]^+$ |
| 85 |  | (R)-N-(5-((6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-(4-(다이메틸아미노)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-4-메톡시페닐)프로피온아마이드 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.75-6.64 (m, 3H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.05 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.17-3.01 (m, 4H), 2.82-2.66 (m, 3H), 2.46-2.29 (m, 11H), 2.24-2.16 (m, 3H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.75-1.54 (m, 5H), 1.31-1.23 (m, 3H); 665.6 $[M+H]^+$ |
| 86 |  | 3-클로로-N-(5-((6-((R)-3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-(4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피페리딘-1-일)-4-메톡시페닐)프로판아마이드 | 698.3 $[M+H]^+$ |

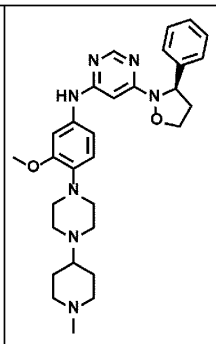
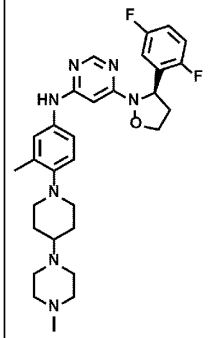
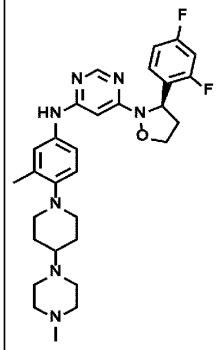
| | | | |
|---|---|---|---|
| 87 |  | (R)-N-(5-((6-(3-(2,4-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)페닐)프로피온아마이드 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.72 (s, 1H), 8.36-8.24 (m, 2H), 7.55 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.85-6.77 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 5.86 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 4.14-4.00 (m, 3H), 3.85-3.80 (m, 3H), 3.21 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 3.11-2.99 (m, 3H), 2.82-2.66 (m, 11H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 4H), 1.96-1.88 (m, 3H), 1.81-1.63 (m, 5H); 720.7 [M+H]$^+$ |
| 88 |  | (R)-7-(5-메톡시-2-메틸-4-((6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-N,N-다이메틸-7-아자스파이로[3.5]노난-2-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.29-8.27 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.73-6.65 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.43-6.39 (m, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.43-3.34 (m, 5H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 5H), 2.35 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 2H); 565.3 [M+H]$^+$ |
| 89 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-(나프탈렌-2-일)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.28 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 3H), 7.54 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.57-6.48 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.82 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.15 (td, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.93 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.76 (dt, *J* = 19.9, 12.4 Hz, 11H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.71 (ddd, *J* = 24.0, 12.1, 3.8 Hz, 2H); 580.44 [M+H]$^+$ |

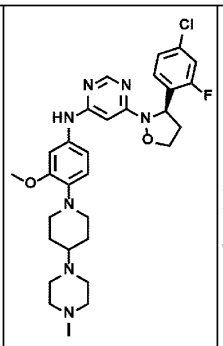
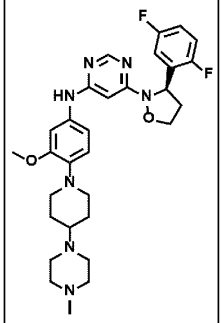
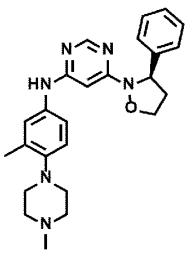
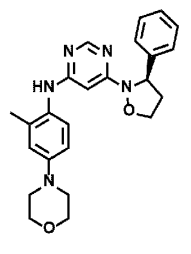
| | | | |
|---|---|---|---|
| 90 |  | (R)-6-(3-(3,4-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.29 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 3.92-3.80 (m, 4H), 3.71 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.84-2.47 (m, 11H), 2.42 (dq, *J* = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 4H), 1.97 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H); 566.31 $[M+H]^+$ |
| 91 |  | (R)-N-(5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-(4-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.29 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.5, 5.3, 2.8 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (td, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.8, 4.1 Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 3.13 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.84-2.59 (m, 13H), 2.50 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 2.35 (dt, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); 576.42 $[M+H]^+$ |
| 92 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.31 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.10 (dq, *J* = 7.6, 4.2 Hz, 1H), 3.89 (q, *J* = 8.2, 7.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.13 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.88-2.49 (m, 13H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 3H); 594.33 $[M+H]^+$ |

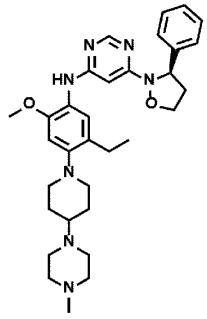
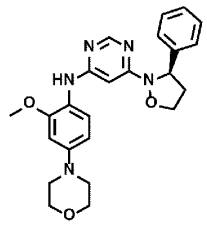
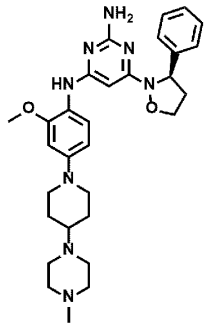
| | | | |
|---|---|---|---|
| 93 |  | (R)-6-(3-(2,4-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.32 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 6.88-6.78 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.08 (td, *J* = 7.9, 4.4 Hz, 1H), 3.90 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.13 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.82-2.50 (m, 12H), 2.40-2.24 (m, 5H), 1.96 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.72 (qd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); 594.33 [M+H]$^+$ |
| 94 |  | (R)-6-(3-(2,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.30 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (td, *J* = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (td, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.96-6.85 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 4.08 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.88 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.13 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.90-2.59 (m, 13H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.73 (qd, *J* = 11.8, 3.7 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); 594.28 [M+H]$^+$ |
| 95 |  | (R)-6-(3-(2,4-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ9.26 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 11.2, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (ddt, *J* = 11.0, 5.5, 2.4 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 4.18 (td, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.77 (dq, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 2.38-2.18 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.54 (dt, *J* = 12.1, 5.9 Hz, 2H), 1.32-1.21 (m, 2H), 1.19-0.98 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 2H); 566.4 [M+H]$^+$ |

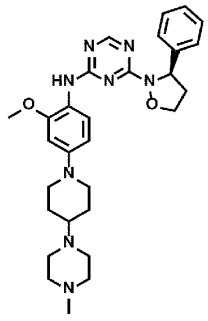
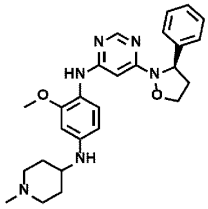
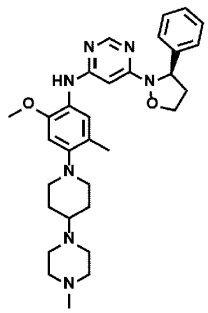
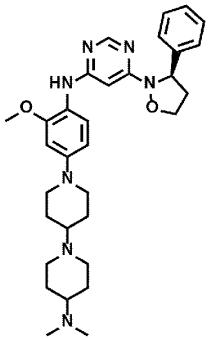
| | | | |
|---|---|---|---|
| 96 |  | (R)-6-(3-(4-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ9.22 (s, 1H), 8.23 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J$ = 8.8, 5.6, 2.6 Hz, 2H), 7.21-7.12 (m, 3H), 7.05 (dd, $J$ = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.84 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 6.40 (d, $J$ = 1.1 Hz, 1H), 5.53 (dd, $J$ = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 4.16 (td, $J$ = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 3.85 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.75 (dq, $J$ = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 1.80 (d, $J$ = 12.0 Hz, 2H), 1.54 (dt, $J$ = 11.6, 5.9 Hz, 2H), 1.25 (d, $J$ = 3.4 Hz, 2H), 1.05-0.80 (m, 2H); 548.3 $[M+H]^+$ |
| 97 |  | N-(4-(4-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵테인-5-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)-6-((R)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-$d$) δ8.24 (s, 1H), 7.46 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 7.35 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (d, $J$ = 1.2 Hz, 1H), 7.24 (t, $J$ = 1.4 Hz, 1H), 6.55 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, $J$ = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.65 (dd, $J$ = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.90 (q, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.72 (d, $J$ = 12.3 Hz, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.74 (ddd, $J$ = 11.9, 7.9, 3.9 Hz, 4H), 2.39 (ddt, $J$ = 11.7, 7.7, 3.9 Hz, 2H), 2.29 (d, $J$ = 11.1 Hz, 1H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.99 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H); 529.39 $[M+H]^+$ |
| 98 |  | (R)-N-(4-(4-(다이에틸아미노)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-$d$) δ8.26 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 7.50 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.35 (dd, $J$ = 8.4, 6.7 Hz, 3H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.52 (d, $J$ = 8.6 Hz, 2H), 6.35 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 5.66 (dd, $J$ = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.12 (td, $J$ = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.89 (q, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (d, $J$ = 13.3 Hz, 2H), 3.39 (tt, $J$ = 12.2, 3.7 Hz, 1H), 3.16 (q, $J$ = 7.3 Hz, 4H), 2.80 (t, $J$ = 11.3 Hz, 2H), 2.72 (tt, $J$ = |

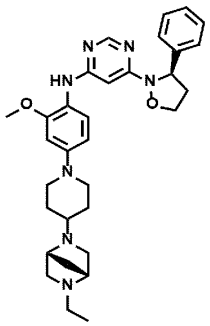
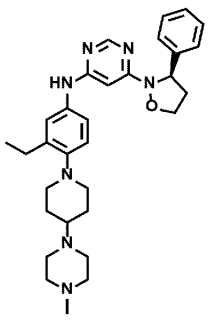
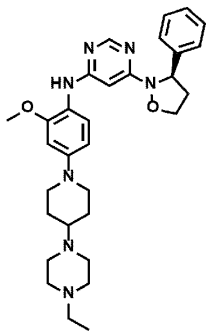
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 8.0, 4.4 Hz, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.16 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 1.98 (qd, *J* = 12.4, 4.1 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H); 503.40 $[M+H]^+$ |
| 99 |  | N-(2-메톡시-4-((R)-2-메틸-4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-일)페닐)-6-((R)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.27 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.56 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.66 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.14 (td, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.25-3.10 (m, 3H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 5H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.31 (s, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.87-0.80 (m, 1H); 544.39 $[M+H]^+$ |
| 100 |  | 아이소프로필 (R)-3-(2-(6-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아이소옥사졸리딘-3-일)벤조에이트 | 616.4 $[M+H]^+$ |
| 101 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 5H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.55-6.49 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.90 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.24 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.89-2.76 (m, 5H), 2.75 (s, 3H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 5H); 530.4 $[M+H]^+$ |

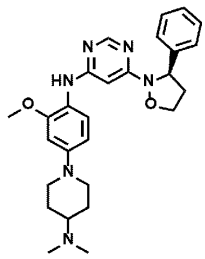
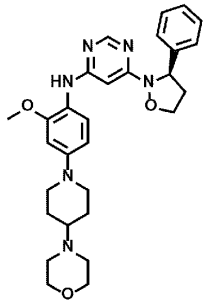
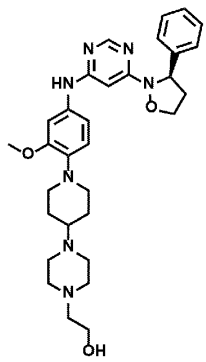
| | | | |
|---|---|---|---|
| 102 |  | (R)-N-(3-메톡시-4-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.29 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.86-6.80 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 4H), 3.11 (s, 4H), 2.98 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.82-2.76 (m, 4H), 2.71 (s, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.88 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H); 530.3 $[M+H]^+$ |
| 103 |  | (R)-6-(3-(2,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | 550.44 $[M+H]^+$ |
| 104 |  | (R)-6-(3-(2,4-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.23 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.51 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.88-6.77 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.08 (td, *J* = 7.9, 4.4 Hz, 1H), 3.86 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.78-2.69 (m, 11H), 2.44 (dtd, *J* = 11.7, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.72 (qd, *J* = 12.2, 3.3 Hz, 2H); 550.44 $[M+H]^+$ |

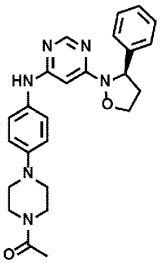
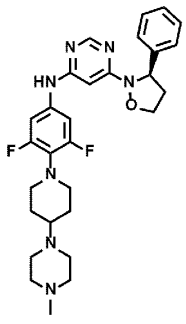
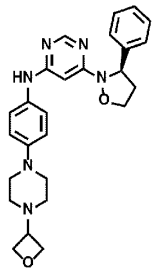
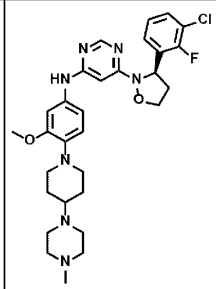
| | | | |
|---|---|---|---|
| 105 |  | (R)-6-(3-(4-클로로-2-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.26 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.82 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.06 (td, *J* = 7.9, 4.3Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.72-2.39 (m, 11H), 2.31 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.80 (qd, *J* = 12.0, 3.7 Hz, 2H); 582.3 [M+H]$^+$ |
| 106 |  | (R)-6-(3-(2,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.28 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.9, 3.2 Hz, 1H), 7.05-6.80 (m, 6H), 6.48 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 4.07 (td, *J* = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 7H), 2.54-2.39 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.81 (qd, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 2H); 566.4 [M+H]$^+$ |
| 107 |  | (R)-N-(3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.29 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.14-7.02 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.88 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.06-2.95 (m, 4H), 2.80-2.59 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.31 (s, 3H); 431.3 [M+H]$^+$ |
| 108 |  | (R)-N-(2-메틸-4-모르폴리노페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.26 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.07 (td, *J* = 7.9, 4.4 Hz, 1H), 3.87 (q, *J* = 7.0, 5.9 Hz, 4H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.18 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.23 (s, 3H); 418.3 |

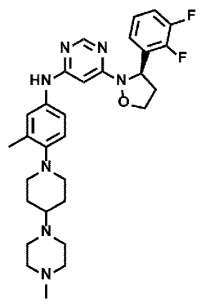
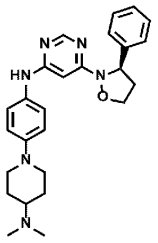
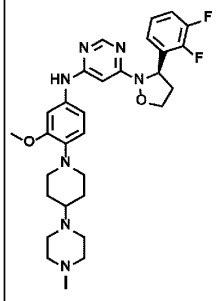
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | $[M+H]^+$ |
| 109 |  | (R)-N-(5-에틸-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ10.93 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.41-7.27 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.88-5.80 (m, 1H), 5.59 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.24 (td, *J* = 7.6, 5.3 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (s, 7H), 3.22 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.59 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 3H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); 558.4 $[M+H]^+$ |
| 110 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-모르폴리노페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.29 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.53 (dd, *J* = 6.3, 2.6 Hz, 2H), 6.40 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 4H), 2.72 (dtd, *J* = 12.3, 8.0, 4.4 Hz, 1H), 2.39 (ddt, *J* = 11.7, 7.7, 3.9 Hz, 1H); 434.25 $[M+H]^+$ |
| 111 |  | (R)-N4-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-2,4-다이아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ7.44-7.39 (m, 3H), 7.34 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.55-6.47 (m, 2H), 5.61 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.06 (td, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 3.86 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.80-2.61 (m, 11H), 2.38 (s, 3H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.97 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.72 (q, *J* = 13.1, 9.2 Hz, 2H); 545.40 $[M+H]^+$ |

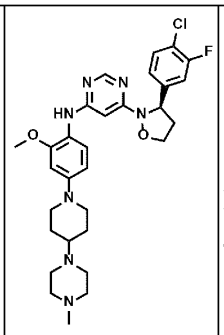
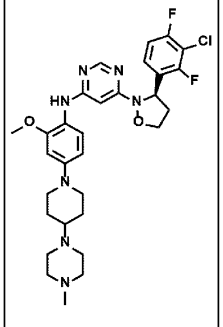
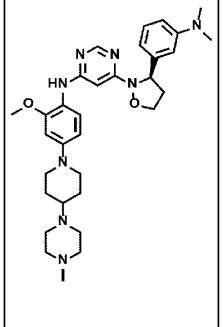
| | | | |
|---|---|---|---|
| 112 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-4-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)-1,3,5-트라이아진-2-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.33 (s, 1H), 7.59-7.28 (m, 7H), 6.55-6.45 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.69-5.45 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.69 (t, *J* = 11.4 Hz, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H); 531.3 [M+H]$^+$ |
| 113 |  | (R)-2-메톡시-N4-(1-메틸피페리딘-4-일)-N1-(6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)벤젠-1,4-다이아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ12.30 (s, 1H), 10.70-10.51 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 5H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.32-6.18 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.56 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.79-3.68 (m, 3H), 3.67-3.49 (m, 3H), 3.36 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 5H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.24 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 1.99 (q, *J* = 13.8, 11.8 Hz, 2H); 461.3 [M+H]$^+$ |
| 114 |  | (R)-N-(2-메톡시-5-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ9.13 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.39-7.17 (m, 6H), 6.61 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.95 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.42-3.19 (m, 3H), 3.09 (s, 5H), 2.86-2.57 (m, 7H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 4H), 1.85-1.72 (m, 2H); 544.4 [M+H]$^+$ |
| 115 |  | (R)-1'-(3-메톡시-4-((6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)-N,N-다이메틸-[1,4'-바이피페리딘]-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ10.21 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.51 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 4.20 (td, *J* = 7.7, 4.2 Hz, 1H), 3.97-3.87 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.48-3.35 (m, |

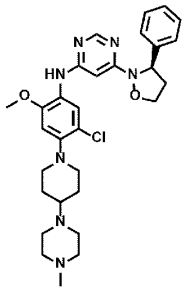
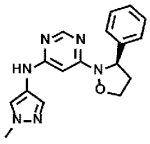
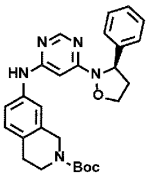
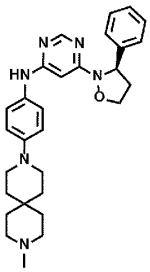
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.88-2.70 (m, 8H), 2.50 (s, 6H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H); 558.5 $[M+H]^+$ |
| 116 |  | N-(4-(4-((1R,4R)-5-에틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인-2-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)-6-((R)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ7.98 (s, 1H), 7.37-6.98 (m, 7H), 6.64-6.44 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.56-5.40 (m, 1H), 4.65-4.54 (m, 1H), 4.44-4.30 (m, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.13-3.93 (m, 2H), 3.91-3.56 (m, 6H), 3.54-3.04 (m, 5H), 2.95-2.69 (m, 3H), 2.57-2.25 (m, 3H), 2.19-1.74 (m, 5H), 1.34-1.23 (m, 2H); 556.4 $[M+H]^+$ |
| 117 |  | (R)-N-(3-에틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.20 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.5, 6.8 Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.49 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.13 (td, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 3.88 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.71 (dqd, *J* = 26.2, 8.1, 7.3, 4.3 Hz, 7H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (dtd, *J* = 12.5, 7.9, 4.7 Hz, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.74 (qd, *J* = 11.7, 3.7 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); 528.42 $[M+H]^+$ |
| 118 |  | (R)-N-(4-(4-(4-에틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.30 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.57-6.52 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.68 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.78-2.65 (m, 6H), 2.54 (s, 2H), 2.51-2.35 (m, 5H), 1.97 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.75-1.68 (m, 4H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); |

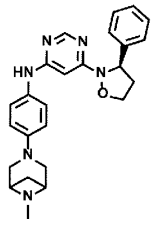
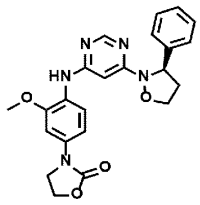
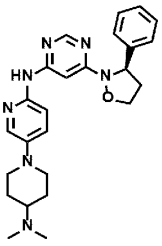
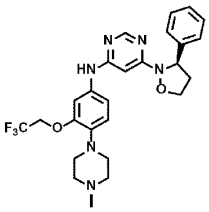
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 544.3 $[M+H]^+$ |
| 119 |  | (R)-N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.34 (td, *J* = 8.4, 7.9, 2.8 Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.55-6.47 (m, 2H), 6.26 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.14 (td, *J* = 7.7, 4.5 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.86-2.71 (m, 9H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.90 (qd, *J* = 12.2, 3.8 Hz, 2H); 475.3 $[M+H]^+$ |
| 120 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-(4-모르폴리노피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.28 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.57-6.51 (m, 2H), 6.40-6.36 (m, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 4.6 Hz, 3H), 3.71 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.79-2.70 (m, 3H), 2.63 (t, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.43-2.34 (m, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.98 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.70 (qd, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 2H); 517.3 $[M+H]^+$ |
| 121 |  | (R)-2-(4-(1-(2-메톡시-4-((6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페리딘-4-일)피페라진-1-일)에탄-1-올 | 560.4 $[M+H]^+$ |

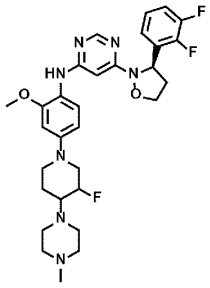
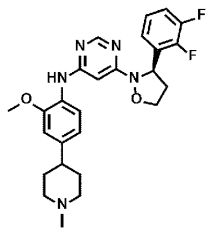
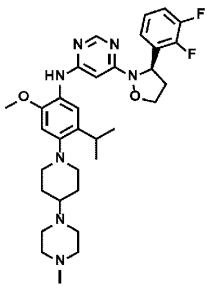
| | | | |
|---|---|---|---|
| 122 |  | (R)-1-(4-(4-((6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.21-8.10 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.26-7.17 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.87 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.79 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.22-3.11 (m, 4H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.15 (s, 3H); 445.3 [M+H]$^+$ |
| 123 |  | (R)-N-(3,5-다이플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.27 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46-7.33 (m, 4H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.97 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 11.9 Hz, 3H), 3.12 (t, *J* = 11.8 Hz, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.85-2.75 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.48-2.38 (m, 2H), 1.99-1.84 (m, 4H); 536.3 [M+H]$^+$ |
| 124 |  | (R)-N-(4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ10.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.74-4.64 (m, 4H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.27 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.57 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.45-2.35 (m, 1H); 459.3 [M+H]$^+$ |
| 125 |  | (R)-6-(3-(3-클로로-2-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.27 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 4.07 (tt, *J* = 9.3, 4.6 Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 4H), 3.55 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.74-2.54 (m, 7H), 2.43 (ddt, *J* = 11.1, 7.3, 3.8 Hz, 4H), 2.31 (s, 3H), |

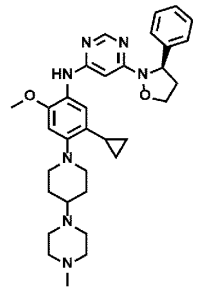
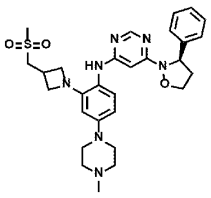
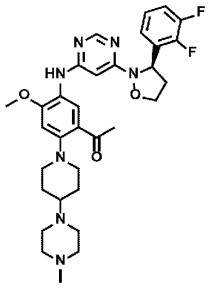
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2.29-2.23 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.81 (qd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 2H); 582.3 $[M+H]^+$ |
| 126 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-메틸-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | 550.39 $[M+H]^+$ |
| 127 |  | (R)-N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.27 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.88 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.23-3.09 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 9H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.15 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.89 (qd, *J* = 12.1, 4.1 Hz, 3H); 445.24 $[M+H]^+$ |
| 128 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.28 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.13-7.01 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.89-6.79 (m, 3H), 6.47 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.09 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.75-2.51 (m, 9H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.27 (m, 1H), 1.93 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.81 (qd, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 2H); 566.4 $[M+H]^+$ |

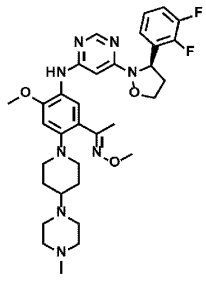
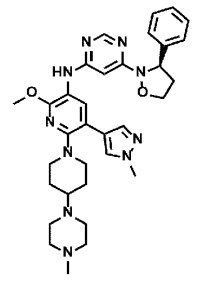
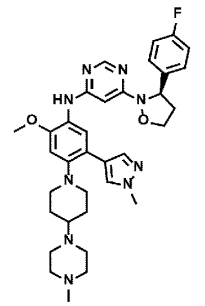
| | | | |
|---|---|---|---|
| 129 |  | (R)-6-(3-(4-클로로-3-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.27 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.09 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 4H), 3.71 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.78-2.65 (m, 10H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 4H), 1.97 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.70 (ddd, *J* = 24.4, 12.4, 3.3 Hz, 2H); 582.28 $[M+H]^+$ |
| 130 |  | (R)-6-(3-(3-클로로-2,4-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.26 (s, 1H), 7.45 (td, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (td, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.83 (dd, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 4.08 (td, *J* = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.73 (s, 2H), 2.77 (td, *J* = 16.1, 12.7, 6.9 Hz, 11H), 2.49 (ddt, *J* = 11.5, 7.5, 3.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (dtd, *J* = 12.7, 8.0, 4.8 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.71 (qd, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 2H); 600.28 $[M+H]^+$ |
| 131 |  | (R)-6-(3-(3-(다이메틸아미노)페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.26 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.82 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.55-6.48 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.70 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.83-2.65 (m, 11H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.40 (s, 4H), 1.97 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.71 (qd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 2H); 573.42 $[M+H]^+$ |

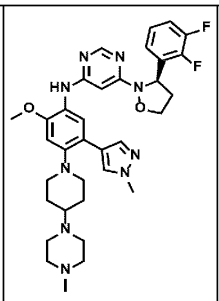
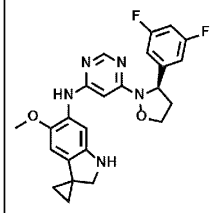
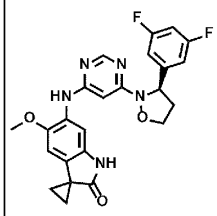
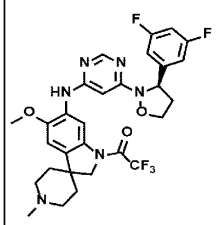
| | | | |
|---|---|---|---|
| 132 |  | (R)-N-(5-클로로-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.43 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.16 (td, *J* = 7.9, 4.5 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.44 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.80-2.61 (m, 7H), 2.51 (s, 3H), 2.46-2.35 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.94 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H); 564.3 $[M+H]^+$ |
| 133 |  | (R)-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroforom-*d*) δ11.36 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 26.4 Hz, 2H), 7.41-7.26 (m, 5H), 6.03 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H); 323.2 $[M+H]^+$ |
| 134 |  | tert-부틸 (R)-7-((6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ11.65 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.37 (dt, *J* = 7.9, 4.5 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.25-6.98 (m, 3H), 6.19-6.09 (m, 1H), 5.63-5.54 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.75-3.54 (m, 2H), 3.18-3.00 (m, 1H), 2.97-2.76 (m, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.67-1.20 (m, 9H); 474.3 $[M+H]^+$ |
| 135 |  | (R)-N-(4-(9-메틸-3,9-다이아자스파이로[5.5]운데칸-3-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.23 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.09 (td, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.85 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.20-3.13 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 7H); 485.4 $[M+H]^+$ |

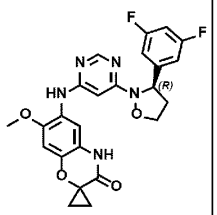
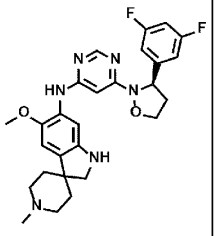
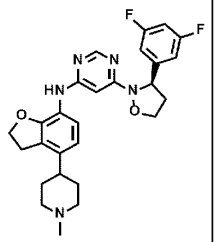
| | | | |
|---|---|---|---|
| 136 |  | N-(4-(6-메틸-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵테인-3-일)페닐)-6-((R)-3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.21 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 4H), 7.27-7.18 (m, 3H), 6.79-6.72 (m, 2H), 6.33 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90-3.81 (m, 2H), 3.62 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.47 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.80 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.37 (dt, *J* = 7.9, 4.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); 429.3 $[M+H]^+$ |
| 137 |  | (R)-3-(3-메톡시-4-((6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)옥사졸리딘-2-온 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.56-4.46 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 3H), 3.96-3.87 (m, 4H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H); 434.2 $[M+H]^+$ |
| 138 |  | (R)-N-(5-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.34 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.67 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.83-2.68 (m, 3H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 7H), 2.01 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.73 (qd, *J* = 12.1, 4.1 Hz, 2H); 446.3 $[M+H]^+$ |
| 139 |  | (R)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ13.44 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.41-7.26 (m, 4H), 7.07-6.94 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.11-6.03 (m, 1H), 5.59 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), |

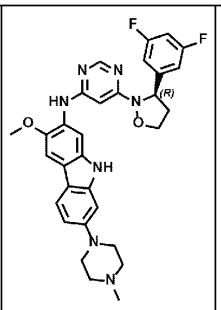
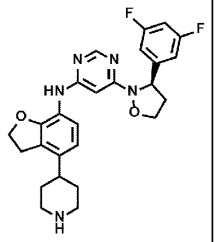
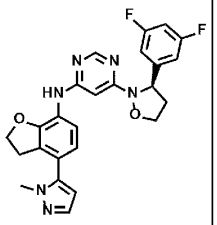
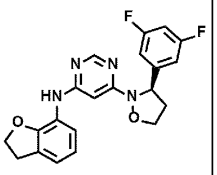
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 딘-4-아민 | 3.57-3.46 (m, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.06 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.96-2.85 (m, 4H), 2.52-2.42 (m, 1H); 515.3 $[M+H]^+$ |
| 140 |  | 6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ10.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.18-6.98 (m, 4H), 6.56-6.47 (m, 2H), 5.83-5.75 (m, 2H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.11-3.96 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75-3.28 (m, 8H), 3.17-2.99 (m, 2H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.46-2.34 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 2.00 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H); 584.4 $[M+H]^+$ |
| 141 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ11.01 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.17-6.98 (m, 3H), 6.89-6.82 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.80 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.27 (td, *J* = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.01-2.83 (m, 6H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.28 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H); 482.3 $[M+H]^+$ |
| 142 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(5-아이소프로필-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ11.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.17-7.01 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.81 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.23 (td, *J* = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 7H), 3.34-3.18 (m, 4H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.40 (td, *J* = 12.7, 7.4 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.18 (dd, *J* = 6.9, 2.2 Hz, 6H); 608.4 $[M+H]^+$ |

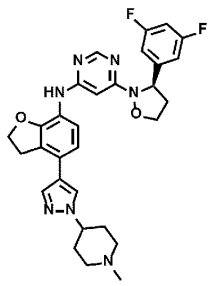
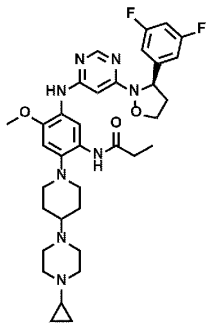
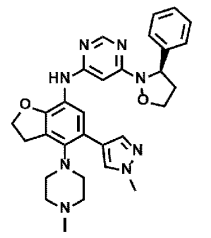
| | | | |
|---|---|---|---|
| 143 |  | (R)-N-(5-사이클로프로필-2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ10.86 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.41-7.26 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.25 (td, *J* = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78-3.64 (m, 7H), 3.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.30 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.03-0.97 (m, 2H), 0.66-0.60 (m, 2H); 570.5 [M+H]$^+$ |
| 144 |  | (R)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(3-((메틸설포닐)메틸)아제티딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.18 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.42 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.14-4.08 (m, 3H), 3.84 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1H); 564.4 [M+H]$^+$ |
| 145 |  | (R)-1-(5-((6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)에탄-1-온 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.34 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.13 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 4H), 2.67 (s, 6H), 2.58-2.40 (m, 4H), 2.37-2.25 (m, 5H), 2.00 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.81-1.68 (m, 2H); 608.4 [M+H]$^+$ |

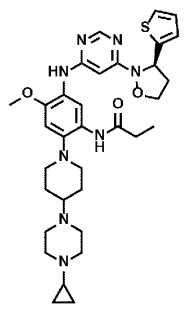
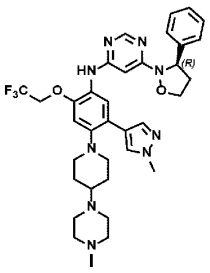
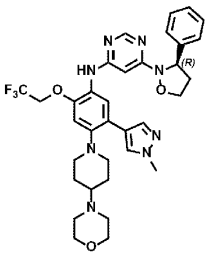
| | | | |
|---|---|---|---|
| 146 |  | (R,E)-1-(5-((6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)에탄-1-온 O-메틸 옥심 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ9.46-9.18 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18-6.98 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.89-5.74 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91-3.71 (m, 6H), 3.61-3.34 (m, 6H), 3.01-2.69 (m, 7H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 3H), 2.04-1.87 (m, 2H); 637.4 $[M+H]^+$ |
| 147 |  | (R)-N-(2-메톡시-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.32 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.15 (td, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 3.99-3.88 (m, 6H), 3.55 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.78-2.62 (m, 9H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.92 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H); 611.5 $[M+H]^+$ |
| 148 |  | (R)-6-(3-(4-플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.33 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.08-6.97 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.13 (td, *J* = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.23 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.84-2.42 (m, 11H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.61 (dt, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 2H); 628.4 $[M+H]^+$ |

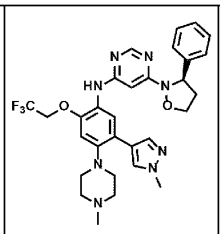
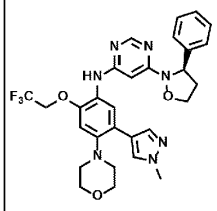
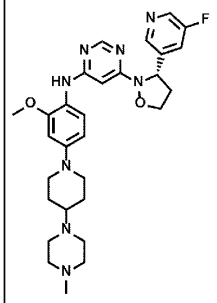
| | | | |
|---|---|---|---|
| 149 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.33 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.13-6.99 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.24 (dt, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 2H), 2.87-2.36 (m, 11H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 2H); 646.3 [M+H]$^+$ |
| 150 |  | (R)-N-(6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)-5'-메톡시스파이로[사이클로프로페인-1,3'-인돌린]-6'-아민 | 452.1 [M+H]$^+$ |
| 151 |  | (R)-6'-((6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-5'-메톡시스파이로[사이클로프로페인-1,3'-인돌린]-2'-온 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ10.35 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27-8.20 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 6.7, 5.3, 2.9 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.16 (td, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.39 (dt, *J* = 10.9, 6.4 Hz, 2H), 2.76 (ddd, *J* = 12.2, 8.3, 4.4 Hz, 1H), 2.26 (ddt, *J* = 11.8, 7.7, 4.0 Hz, 1H), 1.55 (q, *J* = 3.6, 3.2 Hz, 2H), 1.42 (q, *J* = 3.5 Hz, 2H); 466.3 [M+H]$^+$ |
| 152 |  | (R)-1-(6-((6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-메톡시-1'-메틸스 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ8.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.13 (dtd, *J* = 9.6, 5.2, 2.1 Hz, 3H), 6.53 (s, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.78 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 4H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 1.71 (s, 2H); |

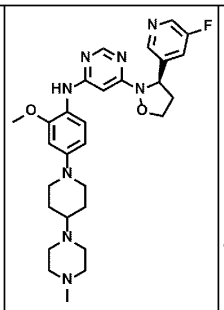
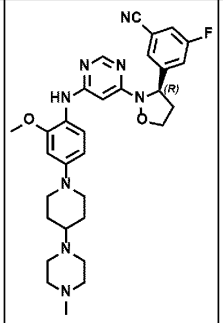
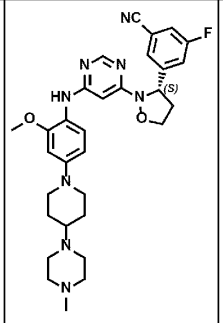
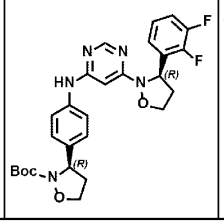
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-온 | 605.4 $[M+H]^+$ |
| 153 |  | (R)-6-((6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메톡시스파이로[벤조[b][1,4]옥사진-2,1'-사이클로프로판]-3(4H)-온 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ10.58 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16-7.08 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.55 (dd, $J$ = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 4.15 (td, $J$ = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 3.83 (q, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.26 (ddd, $J$ = 12.7, 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.25 (q, $J$ = 4.1, 3.2 Hz, 2H), 1.16-1.12 (m, 2H); 482.3 $[M+H]^+$ |
| 154 |  | (R)-N-(6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)-5-메톡시-1'-메틸스파이로[인돌린-3,4'-피페리딘]-6-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ8.48 (s, 1H), 8.18 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 7.13 (td, $J$ = 7.4, 2.9 Hz, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.14 (td, $J$ = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.88-2.69 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (ddd, $J$ = 12.9, 8.4, 5.1 Hz, 2H), 2.17 (d, $J$ = 6.9 Hz, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.60 (d, $J$ = 12.9 Hz, 2H); 509.3 $[M+H]^+$ |
| 155 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ8.82 (s, 1H), 8.16 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 7.29 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, $J$ = 7.6, 2.9 Hz, 3H), 6.70 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.55 (t, $J$ = 9.0 Hz, 2H), 4.14 (td, $J$ = 7.9, 3.8 Hz, 2H), 3.81 (q, $J$ = 7.9 Hz, 2H), 3.22 (t, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 2.87 (dt, $J$ = 11.7, 3.2 Hz, 2H), 2.76 (dt, $J$ = 8.4, 4.5 Hz, 2H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (td, $J$ = 11.0, 4.4 Hz, 2H), 1.68 (td, $J$ = 9.5, 3.1 Hz, 2H); 494.4 $[M+H]^+$ |

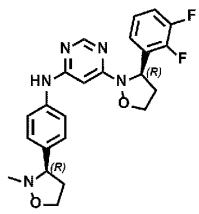
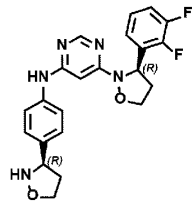
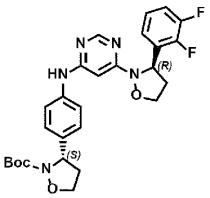
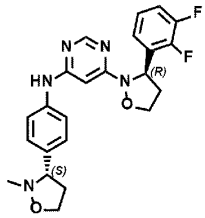
| | | | |
|---|---|---|---|
| 156 |  | (R)-N-(6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)-3-메톡시-7-(4-메틸피페라진-1-일)-9H-카바졸-2-아민 | 572.3 $[M+H]^+$ |
| 157 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(피페리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ8.82 (s, 1H), 8.17 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.30 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (qd, $J$ = 6.9, 3.0 Hz, 3H), 6.69 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.55 (t, $J$ = 9.1 Hz, 2H), 4.14 (td, $J$ = 7.8, 3.8 Hz, 2H), 3.81 (q, $J$ = 7.9 Hz, 2H), 3.22 (t, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 3.06 (d, $J$ = 11.8 Hz, 2H), 2.76 (ddp, $J$ = 12.1, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 2.68-2.54 (m, 3H), 2.24 (dtd, $J$ = 16.2, 8.2, 4.1 Hz, 1H), 1.68 (d, $J$ = 12.3 Hz, 2H), 1.63-1.49 (m, 2H); 480.4 $[M+H]^+$ |
| 158 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ9.06 (s, 1H), 8.25 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (dtd, $J$ = 7.6, 4.2, 2.2 Hz, 3H), 6.91 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.39 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 5.57 (dd, $J$ = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.61 (t, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 4.18 (td, $J$ = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 3.85 (q, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.21 (t, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 2.78 (dq, $J$ = 8.2, 4.2, 3.6 Hz, 1H), 2.27 (dt, $J$ = 12.6, 3.9 Hz, 1H); 477.3 $[M+H]^+$ |
| 159 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-일) | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ8.92 (s, 1H), 8.20 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.41 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dq, $J$ = 9.5, 3.2 Hz, 3H), 7.03 (dd, $J$ = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.56 (dd, $J$ = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.56 (t, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 4.15 |

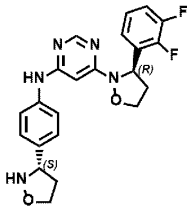
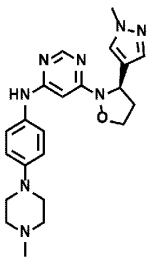
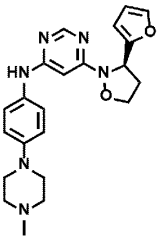
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 피리미딘-4-아민 | (td, *J* = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.24 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.25 (ddt, *J* = 11.8, 7.8, 4.0 Hz, 1H); 397.2 $[M+H]^+$ |
| 160 |  | (R)-6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ8.92 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18-7.04 (m, 4H), 6.37 (s, 1H), 5.57 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.20-4.09 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.26 (dt, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 4H), 1.92 (s, 3H); 560.4 $[M+H]^+$ |
| 161 |  | (R)-N-(2-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-5-((6-(3-(3,5-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-4-메톡시페닐)프로피온아마이드 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.15-7.07 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.13 (dt, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 3.82 (q, *J* = 6.9, 5.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.77 (ddd, *J* = 12.3, 8.2, 4.1 Hz, 2H), 2.70 (d, *J* = 13.7 Hz, 4H), 2.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 6H), 2.38 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.99 (q, *J* = 6.0, 5.5 Hz, 1H), 1.89 (d, *J* = 17.8 Hz, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.45 (s, 2H), 0.32 (s, 2H); 663.4 $[M+H]^+$ |
| 162 |  | (R)-N-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-일)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ8.80 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.29-7.22 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.53 (dd, *J* = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.15 (td, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.40 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.10 (d, *J* = 11.1 Hz, 7H), 2.74 (s, 4H), 2.24 (dtd, *J* = 12.8, 8.1, 5.0 Hz, 1H); 539.4 $[M+H]^+$ |

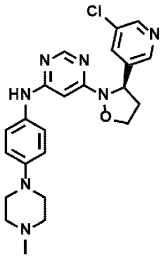
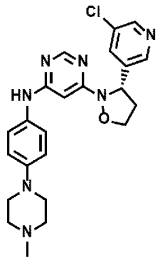
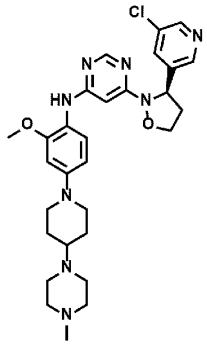
| | | | |
|---|---|---|---|
| 163 |  | (R)-N-(2-(4-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-4-메톡시-5-((6-(3-(싸이오펜-2-일)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)프로피온아마이드 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.40 (dd, $J$ = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (dt, $J$ = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, $J$ = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.81 (dd, $J$ = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 4.14 (td, $J$ = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 3.86 (q, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.65 (dd, $J$ = 12.2, 3.6 Hz, 4H), 2.53 (d, $J$ = 6.6 Hz, 8H), 2.43-2.32 (m, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.10 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H), 0.40 (s, 2H), 0.28 (s, 2H); 633.4 [M+H]$^+$ |
| 164 |  | (R)-N-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ8.58 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.34 (dd, $J$ = 8.5, 6.7 Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.53 (dd, $J$ = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 4.74 (q, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 4.12 (td, $J$ = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (q, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 3.12 (d, $J$ = 11.2 Hz, 2H), 2.73 (qt, $J$ = 7.9, 4.1 Hz, 2H), 2.64-2.50 (m, 9H), 2.24 (hept, $J$ = 7.9 Hz, 5H), 1.84 (dd, $J$ = 13.2, 7.5 Hz, 2H), 1.61-1.43 (m, 3H); 678.5 [M+H]$^+$ |
| 165 |  | (R)-N-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(4-(모르폴리노피페리딘-1-일)-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ8.59 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.34 (dd, $J$ = 8.5, 6.8 Hz, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.53 (dd, $J$ = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 4.75 (q, $J$ = 9.0 Hz, 2H), 4.11 (tt, $J$ = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (q, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.73 (dtd, $J$ = 12.1, 7.9, 4.1 Hz, 1H), 2.57 (t, $J$ = 12.6 Hz, 8H), 2.29-2.13 (m, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.53 (s, 2H); 665.4 [M+H]$^+$ |

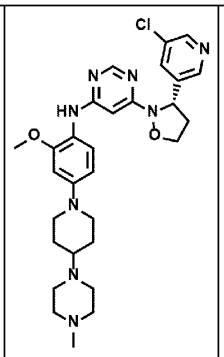
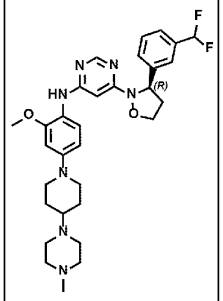
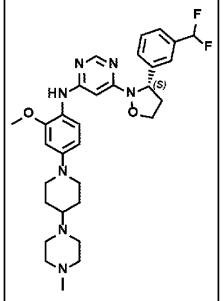
| | | | |
|---|---|---|---|
| 166 |  | (R)-N-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ8.66 (s, 1H), 8.15 (t, $J$ = 1.1 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.54 (dd, $J$ = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 4.79 (q, $J$ = 9.0 Hz, 2H), 4.13 (d, $J$ = 4.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 4H), 3.05 (s, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.73 (dd, $J$ = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 2.25 (dt, $J$ = 8.6, 4.7 Hz, 1H); 595.4 [M+H]$^+$ |
| 167 |  | (R)-N-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-모르폴리노-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)-6-(3-페닐아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ9.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 4H), 7.27 (tt, $J$ = 5.3, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.54 (dd, $J$ = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 4.79 (dt, $J$ = 8.7, 4.4 Hz, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.93 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (t, $J$ = 4.5 Hz, 4H), 2.89-2.84 (m, 4H), 2.82 (t, $J$ = 4.6 Hz, 1H), 2.28 (dt, $J$ = 8.0, 4.8 Hz, 1H); 582.4 [M+H]$^+$ |
| 168 |  | (S)-6-(3-(5-플루오로피리딘-3-일)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-$d$) δ8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.55 (d, $J$ = 9.4 Hz, 1H), 7.49 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.58-6.51 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.76 (dd, $J$ = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 4.12 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (d, $J$ = 12.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.75 (t, $J$ = 12.1 Hz, 4H), 2.68-2.61 (m, 3H), 2.57-2.42 (m, 4H), 2.39-2.34 (m, 2H), 1.96 (d, $J$ = 12.4 Hz, 2H), 1.70 (q, $J$ = 13.0, 12.5 Hz, 2H); 549.3 [M+H]$^+$ |

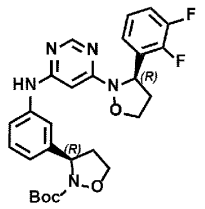
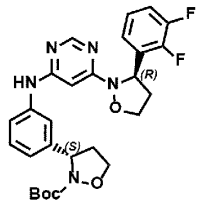
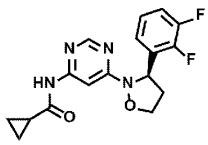
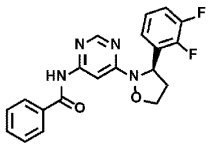
| | | | |
|---|---|---|---|
| 169 |  | (R)-6-(3-(5-플루오로피리딘-3-일)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.55 (dt, *J* = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.58-6.51 (m, 2H), 6.44-6.39 (m, 1H), 5.76 (dd, *J* = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (dt, *J* = 12.1, 3.4 Hz, 2H), 2.84-2.34 (m, 13H), 2.31 (s, 3H), 1.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.70 (qd, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 2H); 549.3 [M+H]$^+$ |
| 170 |  | (R)-3-플루오로-5-(2-(6-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아이소옥사졸리딘-3-일)벤조나이트릴 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.29 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.44 (dt, *J* = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58-6.51 (m, 2H), 6.41 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.73 (dd, *J* = 9.5, 6.3 Hz, 2H), 2.84-2.33 (m, 12H), 2.31 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.70 (qd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 2H); 573.3 [M+H]$^+$ |
| 171 |  | (S)-3-플루오로-5-(2-(6-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아이소옥사졸리딘-3-일)벤조나이트릴 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.29 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.44 (dt, *J* = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58-6.51 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.70 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 3.92-3.85 (m, 4H), 3.72 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.84-2.32 (m, 13H), 2.31 (s, 3H), 1.96 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.70 (qd, *J* = 12.2, 4.1 Hz, 2H); 573.3 [M+H]$^+$ |
| 172 |  | tert-부틸 (R)-3-(4-((6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.32 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 8.7, 5.5 |

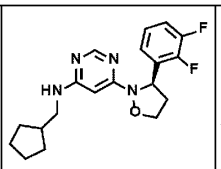
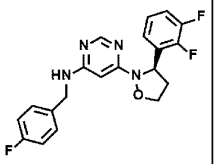
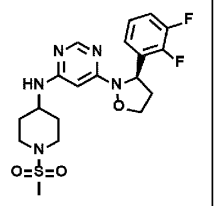
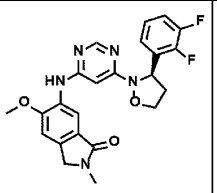
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | -2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트 | Hz, 1H), 4.20 (qd, *J* = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 3.94-3.84 (m, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); 526.25 $[M+H]^+$ |
| 173 |  | 6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-((R)-2-메틸아이소옥사졸리딘-3-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.32 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.16-4.06 (m, 3H), 3.89 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 2H); 440.16 $[M+H]^+$ |
| 174 |  | 6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-((R)-아이소옥사졸리딘-3-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.30 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.10-7.01 (m, 4H), 6.55 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.88 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.35 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H); 426.22 $[M+H]^+$ |
| 175 |  | tert-부틸 (S)-3-(4-((6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.31 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 5H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 4.12 (td, *J* = 7.8, 5.6 Hz, 1H), 3.94-3.84 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); 526.20 $[M+H]^+$ |
| 176 |  | 6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-((S)-2-메틸아이 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.31 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.12-6.99 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.17-4.04 (m, 3H), 3.89 |

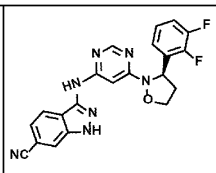
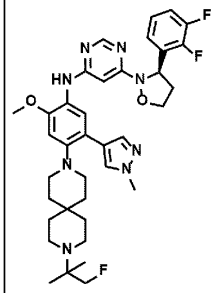
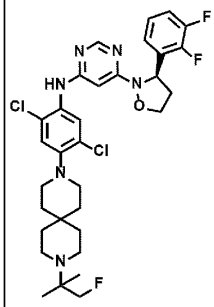
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 소옥사졸리딘-3-일)페닐)피리미딘-4-아민 | (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.84 (dtd, *J* = 12.3, 8.1, 4.1 Hz, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 2H); 440.16 $[M+H]^+$ |
| 177 |  | 6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-((S)-아이소옥사졸리딘-3-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.31 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.13-7.02 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 3.88 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.35 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 14.1, 12.3, 8.1 Hz, 1H), 2.33 (ddd, *J* = 12.7, 8.4, 5.4 Hz, 2H); 426.22 $[M+H]^+$ |
| 178 |  | (R)-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 2H), 6.34 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 8.1, 3.3 Hz, 1H), 4.14 (tt, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 3.35 (dd, *J* = 8.5, 3.7 Hz, 4H), 3.13-3.03 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.60 (dtd, *J* = 12.2, 8.4, 5.8 Hz, 1H), 2.38 (tdd, *J* = 7.9, 6.7, 3.4 Hz, 1H); 421.19 $[M+H]^+$ |
| 179 |  | (R)-6-(3-(퓨란-2-일)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ8.19 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.42-6.31 (m, 3H), 5.64 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.19 (dt, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 3.96 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 4H), 3.08-2.99 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.57 (dt, *J* = 12.9, 6.5 Hz, 2H); 407.20 $[M+H]^+$ |

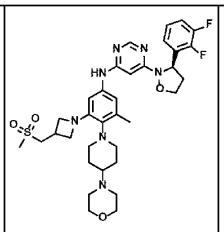
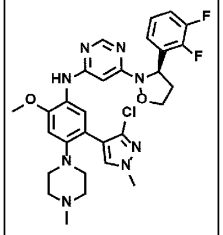
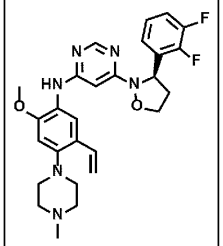
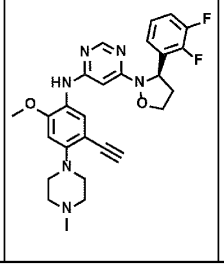
| | | | |
|---|---|---|---|
| 180 |  | (R)-6-(3-(5-클로로피리딘-3-일)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ9.20 (s, 1H), 8.60 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.91-7.90 (m, 1H), 7.38 (d, $J$ = 8.5 Hz, 2H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.36 (d, $J$ = 1.1 Hz, 1H), 3.87 (q, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 3.11 (t, $J$ = 5.1 Hz, 4H), 2.79 (dtt, $J$ = 12.2, 7.8, 4.0 Hz, 1H), 2.53 (t, $J$ = 5.5 Hz, 4H), 2.33 (ddd, $J$ = 12.6, 8.5, 4.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 2H), 1.91 (s, 3H); 452.1[M+H]$^+$ |
| 181 |  | (S)-6-(3-(5-클로로피리딘-3-일)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ8.60 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (t, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, $J$ = 8.5 Hz, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.63-5.59 (m, 1H), 3.87 (q, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 3.08 (t, $J$ = 5.0 Hz, 4H), 2.78 (dtd, $J$ = 12.2, 7.9, 3.9 Hz, 2H), 2.45 (t, $J$ = 5.0 Hz, 4H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.90 (s, 2H); 452.1[M+H]$^+$ |
| 182 |  | (R)-6-(3-(5-클로로피리딘-3-일)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ8.59 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.54 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 7.89-7.88 (m, 1H), 7.30 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, $J$ = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.59 (dd, $J$ = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.15 (td, $J$ = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 3.82 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (d, $J$ = 12.4 Hz, 2H), 2.77 (qt, $J$ = 7.9, 3.9 Hz, 2H), 2.67 (td, $J$ = 12.2, 2.4 Hz, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 5H), 1.85 (d, $J$ = 12.5 Hz, 2H), 1.51 (qd, $J$ = 12.1, 3.9 Hz, 3H); 565.2 [M+H]$^+$ |

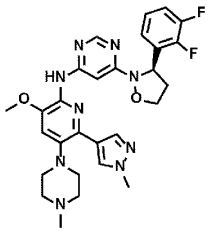
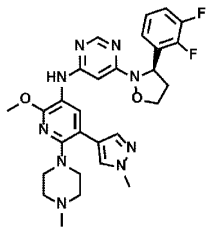
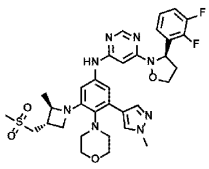
| | | | |
|---|---|---|---|
| 183 |  | (S)-6-(3-(5-클로로피리딘-3-일)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | 565.3 $[M+H]^+$ |
| 184 |  | (R)-6-(3-(3-(다이플루오로메틸)페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ8.11 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 4.13 (tt, *J* = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.80 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 22.3 Hz, 7H), 2.87-2.71 (m, 4H), 2.68-2.65 (m, 4H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.05 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H); 580.25 $[M+H]^+$ |
| 185 |  | (S)-6-(3-(3-(다이플루오로메틸)페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ8.11 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.66-6.57 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 4.13 (td, *J* = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.80 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 29.1 Hz, 7H), 2.79 (dqd, *J* = 10.1, 7.5, 4.4 Hz, 4H), 2.68-2.63 (m, 4H), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.73 (tt, *J* = 11.9, 6.1 Hz, 2H); 580.30 $[M+H]^+$ |

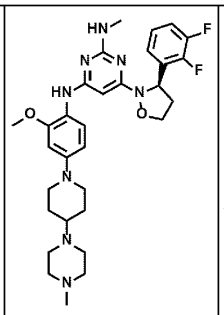
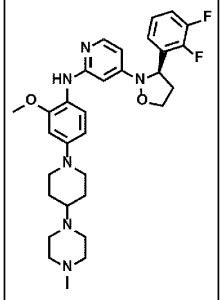
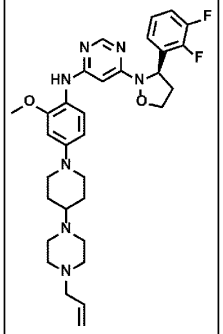
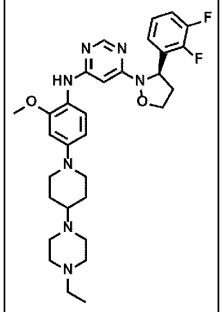
| | | | |
|---|---|---|---|
| 186 |  | tert-부틸 (R)-3-(3-((6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.29 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 4.19 (td, *J* = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 3.89 (qd, *J* = 8.1, 7.7, 1.9 Hz, 2H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); 526.25 [M+H]$^+$ |
| 187 |  | tert-부틸 (S)-3-(3-((6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아이소옥사졸리딘-2-카복실레이트 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.29 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (p, *J* = 2.7 Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.06 (qt, *J* = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 4.18 (dt, *J* = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 2.89-2.75 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); 526.20 [M+H]$^+$ |
| 188 |  | (R)-N-(6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)사이클로프로페인카복사마이드 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.38 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.12-6.98 (m, 2H), 5.86 (dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 4.18 (td, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 3.93 (td, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.55 (dt, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 1.18-1.10 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 2H); 347.19 [M+H]$^+$ |
| 189 |  | (R)-N-(6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)벤즈아마이드 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.51 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.91 (dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 4.24 (td, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.99 (td, *J* = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H); 383.20 [M+H]$^+$ |

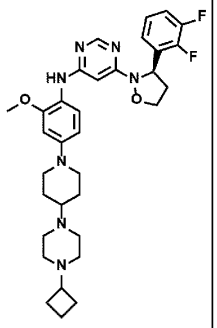
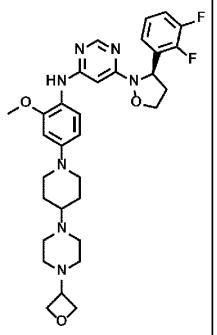
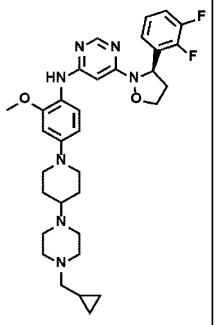
| | | | |
|---|---|---|---|
| 190 |  | (R)-N-(사이클로펜틸메틸)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.19 (s, 1H), 7.34 (qd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 7.12-6.97 (m, 2H), 6.13 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 5.00-4.84 (m, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 8.3, 7.5, 4.3 Hz, 1H), 3.93 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.32 (tdd, *J* = 12.5, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 2.16 (hept, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.32-1.20 (m, 3H); 361.22 [M+H]$^+$ |
| 191 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-플루오로벤질)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.24 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.08-7.00 (m, 4H), 6.14 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.10 (tt, *J* = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 3.84 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H); 387.17 [M+H]$^+$ |
| 192 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.22 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.12-6.99 (m, 3H), 6.13 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.14 (td, *J* = 7.9, 4.4 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.88-2.78 (m, 5H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 2H); 440.21 [M+H]$^+$ |
| 193 |  | (R)-6-((6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸아이소인돌린-1-온 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.13 (ddd, *J* = 8.3, 7.5, 4.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H); 454.13 [M+H]$^+$ |

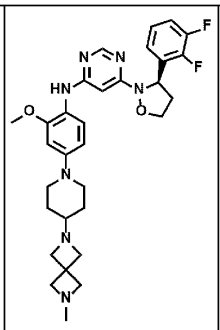
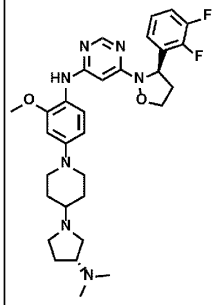
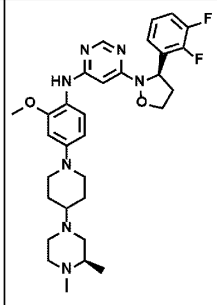
| | | | |
|---|---|---|---|
| 194 |  | (R)-3-((6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-인다졸-6-카보나이트릴 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ9.26 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.0, 6.2, 3.7 Hz, 1H), 7.15-6.98 (m, 2H), 5.95 (dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.25 (td, *J* = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H); 420.15 [M+H]$^+$ |
| 195 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(9-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)-3,9-다이아자스파이로[5.5]운데칸-3-일)-2-메톡시-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.60 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (q, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (q, *J* = 6.8, 6.2 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.16 (td, *J* = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.80 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 2.38 (s, 1H), 2.21 (tt, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.53 (s, 8H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); 691.3 [M+H]$^+$ |
| 196 |  | (R)-N-(2,5-다이클로로-4-(9-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)-3,9-다이아자스파이로[5.5]운데칸-3-일)페닐)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | 649.3 [M+H]$^+$ |

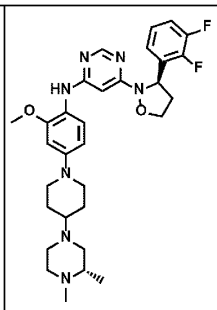
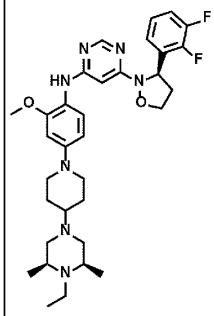
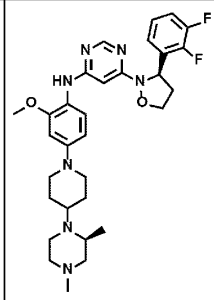
| | | | |
|---|---|---|---|
| 197 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-메틸-5-(3-((메틸설포닐)메틸)아제티딘-1-일)-4-(4-모르폴리노피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | 684.3 $[M+H]^+$ |
| 198 |  | (R)-N-(5-(3-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | 597.3 $[M+H]^+$ |
| 199 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)-5-바이닐페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.62 (s, 1H), 8.17 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 6.90 (dd, $J$ = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.75 (dd, $J$ = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 5.57 (dd, $J$ = 17.7, 1.6 Hz, 1H), 5.15 (dd, $J$ = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 4.17 (td, $J$ = 8.0, 3.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (s, 4H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 3H), 1.91 (s, 2H); 509.3 $[M+H]^+$ |
| 200 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(5-에틴일-2-메톡시-4-(4-메틸피 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.64 (d, $J$ = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (dtd, $J$ = 10.3, 8.0, 1.9 Hz, 2H), 7.28 (t, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, $J$ = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.14 (d, $J$ = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.74 (dd, $J$ = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 4.31 (td, $J$ = 7.8, 3.2 Hz, |

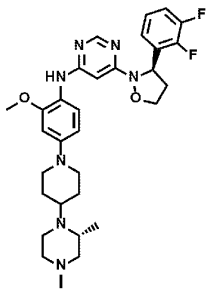
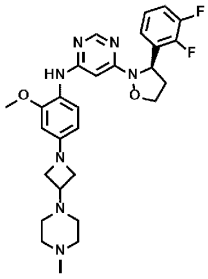
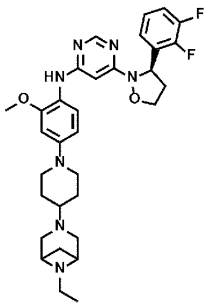
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 페라진-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | 1H), 3.94 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.06 (s, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.91 (s, 4H); 507.3 $[M+H]^+$ |
| 201 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-메톡시-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.31 (t, *J* = 1.3 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 5.80 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.97-2.93 (m, 4H), 2.89 (dd, *J* = 12.3, 3.9 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.91 (s, 2H); 564.3 $[M+H]^+$ |
| 202 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.76 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.75 (dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 4.20 (td, *J* = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.15 (s, 5H), 2.81 (dtd, *J* = 12.0, 8.1, 3.7 Hz, 4H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.91 (s, 3H); 564.3 $[M+H]^+$ |
| 203 |  | 6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-((2R,3S)-2-메틸-3-((메틸설포닐)메틸)아제티딘-1-일)-4-모르폴리노페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.30 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.99 (s, 4H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.33 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 2.26-2.19 (m, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H); 681.3 $[M+H]^+$ |

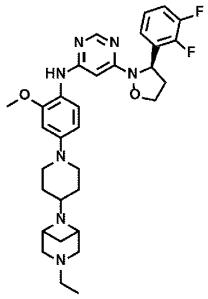
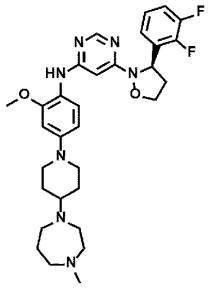
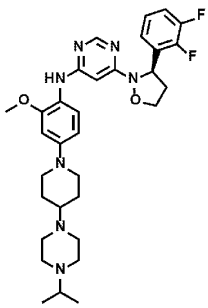
| | | | |
|---|---|---|---|
| 204 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N4-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-N2-메틸피리미딘-2,4-다이아민 | 595.3 $[M+H]^+$ |
| 205 |  | (R)-4-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리딘-2-아민 | 565.3 $[M+H]^+$ |
| 206 |  | (R)-N-(4-(4-(4-알릴피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.31 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.11-6.98 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.59-6.48 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 4.10 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.92-3.82 (m, 4H), 3.73 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.32-2.69 (m, 13H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.22-1.63 (m, 6H); 592.4 $[M+H]^+$ |
| 207 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-(4-에틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.31 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (dq, *J* = 5.9, 2.6 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 4H), 3.71 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.89-2.69 (m, 6H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.30 (dtd, *J* = 12.7, 8.2, 4.6 Hz, 1H), 2.06-1.93 |

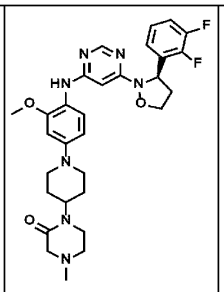
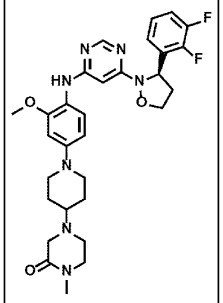
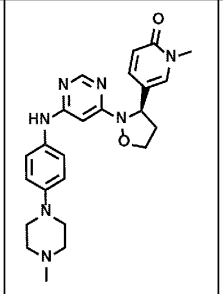
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.44-1.23 (m, 4H); 580.43 $[M+H]^+$ |
| 208 |  | (R)-N-(4-(4-(4-사이클로부틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Methanol-$d_4$) δ 8.11 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.16 (dddd, $J$ = 16.0, 12.9, 8.6, 7.1 Hz, 2H), 6.71 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, $J$ = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.27 (d, $J$ = 1.1 Hz, 1H), 5.79 (dd, $J$ = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.14 (td, $J$ = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.92 (q, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (d, $J$ = 12.3 Hz, 2H), 3.02 (p, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 2.92-2.74 (m, 7H), 2.64 (s, 2H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 4H), 1.83-1.64 (m, 5H); 606.42 $[M+H]^+$ |
| 209 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-$d$) δ 8.30 (s, 1H), 7.54 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.58-6.52 (m, 2H), 6.46-6.40 (m, 1H), 5.91 (dd, $J$ = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.68 (t, $J$ = 6.6 Hz, 2H), 4.62 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H), 4.09 (td, $J$ = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 4H), 3.72 (d, $J$ = 12.2 Hz, 2H), 3.53 (t, $J$ = 6.5 Hz, 1H), 2.87-2.63 (m, 7H), 2.45 (s, 4H), 2.30 (dtd, $J$ = 12.6, 8.0, 4.7 Hz, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H); 608.37 $[M+H]^+$ |
| 210 |  | (R)-N-(4-(4-(4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-$d$) δ 8.30 (s, 1H), 7.55 (d, $J$ = 9.1 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.10-6.99 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.57-6.51 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.91 (dd, $J$ = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 4.10 (td, $J$ = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.92-3.80 (m, 4H), 3.71 (d, $J$ = 12.0 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.86-2.49 (m, 8H), 2.31 (ddd, $J$ = 15.3, 8.0, 4.2 Hz, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.14 (s, 1H), 0.68 (s, 2H), 0.30 (s, 2H); 606.33 $[M+H]^+$ |

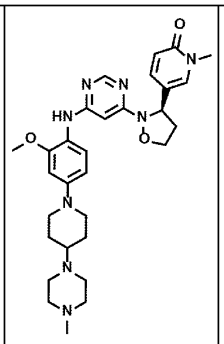
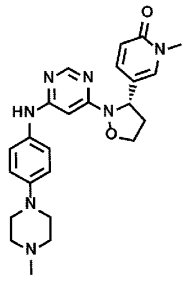
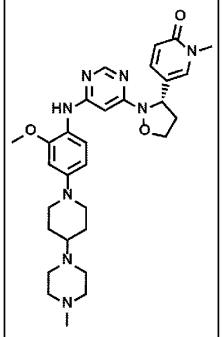
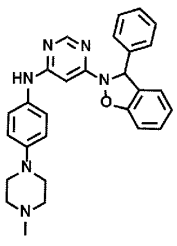
| | | | |
|---|---|---|---|
| 211 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.28 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.57-6.48 (m, 2H), 6.44-6.37 (m, 1H), 5.90 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.09 (td, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.07-2.88 (m, 5H), 2.84-2.67 (m, 4H), 2.31 (tt, *J* = 12.3, 8.0 Hz, 2H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.52-1.41 (m, 2H); 578.4 [M+H]$^+$ |
| 212 |  | 6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-((R)-3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.30 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.57-6.50 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.64 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.86-2.74 (m, 4H), 2.63 (s, 6H), 2.30 (ddd, *J* = 16.3, 7.7, 4.0 Hz, 2H), 2.17-1.99 (m, 4H), 1.97-1.70 (m, 4H); 580.33 [M+H]$^+$ |
| 213 |  | 6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-((R)-3,4-다이메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Methanol-$d_4$) δ 8.12 (s, 1H), 7.34-7.11 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.83-5.75 (m, 1H), 4.29 (td, *J* = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.46 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.32-3.22 (m, 3H), 3.17-3.03 (m, 2H), 3.02-2.66 (m, 8H), 2.55-2.44 (m, 1H), 2.37 (td, *J* = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); 580.38 [M+H]$^+$ |

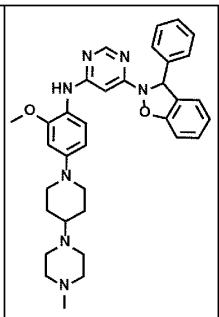
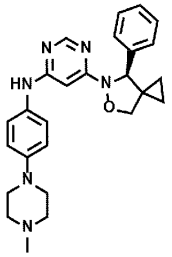
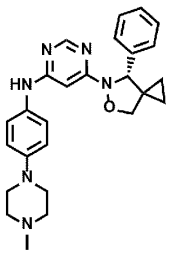
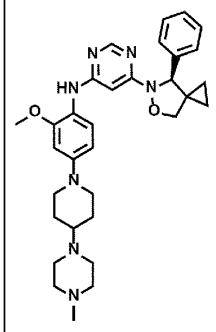
| | | | |
|---|---|---|---|
| 214 |  | 6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-((S)-3,4-다이메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Methanol-$d_4$) δ 7.99 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.11-6.97 (m, 2H), 6.59 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, $J$ = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.15 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, $J$ = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.02 (td, $J$ = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.80 (q, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (d, $J$ = 12.3 Hz, 2H), 2.98 (t, $J$ = 12.9 Hz, 3H), 2.75 (dtd, $J$ = 12.1, 8.0, 4.1 Hz, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.60-2.38 (m, 7H), 2.21-2.10 (m, 2H), 1.92 (d, $J$ = 12.4 Hz, 2H), 1.58 (q, $J$ = 12.1, 11.4 Hz, 2H), 1.11 (d, $J$ = 6.3 Hz, 3H); 580.38 $[M+H]^+$ |
| 215 |  | 6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-((3S,5R)-4-에틸-3,5-다이메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-$d$) δ 8.31 (s, 1H), 7.55 (d, $J$ = 7.4 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.54 (dd, $J$ = 4.6, 2.3 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.91 (dd, $J$ = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.10 (td, $J$ = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.92-3.80 (m, 4H), 3.70 (d, $J$ = 11.9 Hz, 2H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.74 (t, $J$ = 12.4 Hz, 2H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 10H); 608.41 $[M+H]^+$ |
| 216 |  | 6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-((S)-2,4-다이메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-$d$) δ 8.30 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (t, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.58-6.50 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.91 (dd, $J$ = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.11 (td, $J$ = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.90 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (d, $J$ = 6.3 Hz, 2H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.11-2.94 (m, 3H), 2.91-2.65 (m, 6H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.99-1.79 (m, 3H), 1.75-1.46 (m, 6H), 1.31-1.12 (m, 2H); 580.43 $[M+H]^+$ |

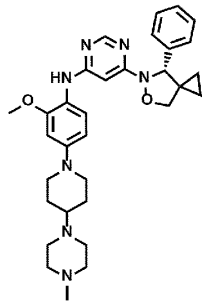
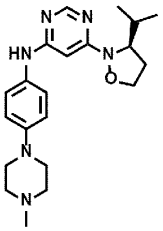
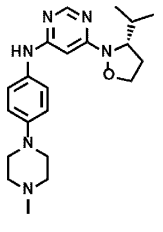
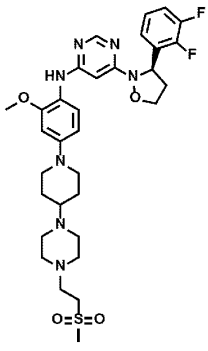
| | | | |
|---|---|---|---|
| 217 |  | 6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-((R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.31 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.58-6.50 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.89 (q, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.07-2.90 (m, 3H), 2.86-2.70 (m, 6H), 2.31 (ddt, *J* = 16.1, 7.7, 4.2 Hz, 1H), 1.93-1.81 (m, 3H), 1.73-1.50 (m, 6H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.18-1.12 (m, 1H); 580.38 $[M+H]^+$ |
| 218 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(3-(4-메틸피페라진-1-일)아제티딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.28 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.07 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 4.08 (td, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (dd, *J* = 7.1, 5.4 Hz, 2H), 3.41 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.89-2.55 (m, 9H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (dtd, *J* = 12.6, 8.1, 4.8 Hz, 1H); 502.3 $[M+H]^+$ |
| 219 |  | 6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-(6-에틸-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.31 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.94-5.87 (m, 1H), 4.10 (tt, *J* = 16.2, 12.4, 5.5 Hz, 2H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76-3.53 (m, 4H), 3.44-3.32 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.97-2.77 (m, 4H), 2.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.30 (dtd, *J* = 20.7, 14.5, 12.9, 6.0 Hz, 2H), 2.19 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); 592.4 $[M+H]^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 220 |  | 6-((R)-3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-(3-에틸-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.25 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.53 (s, 2H), 6.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.89-5.84 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 4H), 3.94 (p, *J* = 8.0 Hz, 3H), 3.86-3.83 (m, 3H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 6H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 3H), 2.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.41 (t, *J* = 8.5 Hz, 3H); 592.4 $[M+H]^+$ |
| 221 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.31 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.72 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.87-2.71 (m, 7H), 2.32 (ddd, *J* = 15.2, 7.8, 3.9 Hz, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.34-1.23 (m, 3H), 0.91-0.83 (m, 2H); 580.43 $[M+H]^+$ |
| 222 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.31 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.54 (dq, *J* = 5.9, 2.6 Hz, 2H), 6.45-6.41 (m, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.92-3.83 (m, 4H), 3.71 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.10-2.71 (m, 9H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.30 (ddt, *J* = 16.5, 8.2, 4.8 Hz, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 3H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.45-1.23 (m, 6H); 594.44 $[M+H]^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 223 |  | (R)-1-(1-(4-((6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페리딘-4-일)-4-메틸피페라진-2-온 | 580.3 $[M+H]^+$ |
| 224 |  | (R)-4-(1-(4-((6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페리딘-4-일)-1-메틸피페라진-2-온 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.30 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.59-6.50 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 8.4, 7.9, 4.6 Hz, 1H), 3.89 (q, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.78 (ddd, *J* = 23.8, 11.4, 3.9 Hz, 5H), 2.43 (tt, *J* = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 2.30 (dtd, *J* = 12.6, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.70 (qd, *J* = 11.9, 4.0 Hz, 2H); 580.33 $[M+H]^+$ |
| 225 |  | (R)-1-메틸-5-(2-(6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아이소옥사졸리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 | 448.19 $[M+H]^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 226 |  | (R)-5-(2-(6-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아이소옥사졸리딘-3-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 | 561.33 $[M+H]^+$ |
| 227 |  | (S)-1-메틸-5-(2-(6-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아이소옥사졸리딘-3-일)피리딘-2(1H)-온 | 448.19 $[M+H]^+$ |
| 228 |  | (S)-5-(2-(6-((2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아이소옥사졸리딘-3-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 | 561.33 $[M+H]^+$ |
| 229 |  | N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-6-(3-페닐벤조[d]아이소옥사졸-2(3H)-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.36 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (p, *J* = 4.4 Hz, 5H), 6.98-6.75 (m, 9H), 5.64 (s, 1H), 3.22 (d, *J* = 4.3 Hz, 4H), 2.63 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H); 465.2 $[M+H]^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 230 |  | N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(3-페닐벤조[d]아이소옥사졸-2(3H)-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ8.38 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 5H), 6.99-6.86 (m, 4H), 6.79 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.80-2.64 (m, 6H), 2.59-2.37 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.73 (tt, *J* = 13.0, 6.6 Hz, 2H); 578.3 [M+H]$^+$ |
| 231 |  | (S)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-6-(7-페닐-5-옥사-6-아자스파이로[2.4]헵탄-6-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ8.13 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.43-7.25 (m, 7H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 4H), 3.10-2.99 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 0.85 (ddd, *J* = 9.9, 5.8, 4.5 Hz, 1H), 0.72 (dtd, *J* = 15.7, 9.8, 6.1 Hz, 2H), 0.38 (dt, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H); 443.25 [M+H]$^+$ |
| 232 |  | (R)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-6-(7-페닐-5-옥사-6-아자스파이로[2.4]헵탄-6-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ8.13 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.46-7.21 (m, 7H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.09-3.96 (m, 2H), 3.35 (dd, *J* = 9.6, 4.2 Hz, 4H), 3.14-3.02 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 0.88-0.81 (m, 1H), 0.72 (dtd, *J* = 15.8, 9.8, 6.1 Hz, 2H), 0.38 (dt, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H); 443.21 [M+H]$^+$ |
| 233 |  | (S)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(7-페닐-5-옥사-6-아자스파이로[2.4]헵탄-6-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ8.10 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 6H), 6.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 5H), 2.72 (dd, *J* = 29.9, 19.2 Hz, 10H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 1H), 0.70 (ddd, *J* = 14.7, 9.6, 3.9 Hz, 2H), 0.36 (dt, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H); 556.30 [M+H]$^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 234 |  | (R)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(7-페닐-5-옥사-6-아자스파이로[2.4]헵탄-6-일)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ8.09 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.43-7.24 (m, 6H), 6.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.85-3.73 (m, 5H), 2.95-2.58 (m, 10H), 2.48 (ddd, *J* = 11.5, 7.9, 3.7 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 9.3 Hz, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 1H), 0.70 (dtd, *J* = 15.7, 9.8, 6.1 Hz, 2H), 0.36 (dt, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H); 556.30 [M+H]$^+$ |
| 235 |  | (R)-6-(3-아이소프로필아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.04 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.19 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 3.93 (td, *J* = 8.1, 3.5 Hz, 1H), 3.59 (dt, *J* = 15.4, 7.7 Hz, 1H), 2.96-2.90 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 7H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.77 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.90 (dd, *J* = 11.4, 6.7 Hz, 6H); 383.30 [M+H]$^+$ |
| 236 |  | (S)-6-(3-아이소프로필아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.24 (td, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 4.05 (td, *J* = 8.1, 3.4 Hz, 1H), 3.70 (dt, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 3.09-3.02 (m, 4H), 2.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 7H), 2.31-2.10 (m, 2H), 1.89 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.01 (dd, *J* = 11.4, 6.7 Hz, 6H); 383.30 [M+H]$^+$ |
| 237 |  | (R)-6-(3-(2,3-다이플루오로페닐)아이소옥사졸리딘-2-일)-N-(2-메톡시-4-(4-(4-(2-(메틸설포닐)에틸)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)피리미딘-4-아민 | $^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.30 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.58-6.51 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.91 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.09 (td, *J* = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 3.88 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.86-2.70 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 1.95 (d, *J* = 12.5 Hz, 3H), 1.69 (ddd, *J* = 23.8, 11.7, 3.3 Hz, 3H); 658.35 $[M+H]^+$ |

[340]

[341] **<실험예 1> EGFR 돌연변이 과발현 Ba/F3 세포 증식 억제활성 평가**

[342] 본 발명에 따른 화합물의 EGFR C797S, L861Q, G719A, S768I, L718Q, 및/또는 G724S 돌연변이를 발현하는 Ba/F3 증식에 대한 억제활성을 평가하기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[343] Ba/F3 세포는 10% FBS와 5 ng/ml IL-3(R&D Systems)을 넣은 RPMI-1640를 사용하였다. 형질도입된 Ba/F3 세포는 같은 배지에 1 ug/ml puromycin(Invitrogen)을 추가하여 배양하였다.

[344] 세포는 화합물을 처리하기 24 시간 전에, 3000 - 5000개 세포를 white clear bottom 96 well plate(Corning)의 웰(well)마다 분주해 놓았다. 화합물은 다이메틸설폭사이드에 희석시켜(3 배씩 희석, 총 12개 농도) 최종농도가 0.2 nM - 5 uM이 되도록 1 ul씩 주입하였다. 살아있는 세포의 측정은 화합물 처리후 72 시간 뒤에 CellTiter-Glo luminescentcell-viability reagent(Promega)를 사용하여 상온에서 10 분 보관한 후에, 판독기(SynergyNeo, Biotek)를 이용하여 발광강도를 측정하였다. 각 시험은 세번씩 반복하였다. 결과값은 대조군과 비교한 세포성장비율(%)로 산출하였다. GraphPad Prism version 8.3.0 프로그램을 사용하여 그래프를 그리고 $GI_{50}$ 값을 계산하였다.

[345] 하기 표 2는 EGFR Del19/C797S (EGFR DC) 및 EGFR L858R/C797S (EGFR LC) 돌연변이를 발현하는 Ba/F3 세포의 증식 억제 활성 평가 결과를 나타낸 것이다.

[346] [표2]

| 실시예 화합물 | Ba/F3 (EGFR DC) | Ba/F3 (EGFR LC) | 실시예 화합물 | Ba/F3 (EGFR DC) | Ba/F3 (EGFR LC) | 실시예 화합물 | Ba/F3 (EGFR DC) | Ba/F3 (EGFR LC) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | A | A | **79** | A | - | **141** | A | - |
| **2** | B | - | **80** | B | - | **142** | A | - |
| **3** | A | - | **81** | B | - | **143** | A | - |
| **4** | A | A | **83** | A | - | **145** | A | - |
| **5** | A | A | **84** | A | A | **146** | A | - |
| **6** | B | B | **85** | A | - | **147** | A | - |
| **7** | B | B | **86** | A | - | **152** | A | - |
| **8** | A | A | **87** | A | - | **154** | A | - |
| **10** | B | B | **88** | A | - | **155** | A | - |
| **11** | B | B | **89** | B | - | **157** | A | - |
| **12** | B | B | **90** | A | - | **159** | B | - |
| **13** | B | B | **91** | A | - | **160** | B | - |
| **14** | B | - | **92** | A | - | **161** | A | - |
| **15** | A | A | **93** | A | - | **162** | A | - |
| **17** | B | - | **94** | A | - | **163** | A | - |
| **18** | B | - | **95** | A | - | **164** | A | - |
| **19** | B | - | **96** | A | - | **165** | A | - |
| **20** | A | - | **97** | A | - | **166** | A | - |
| **21** | A | - | **98** | A | - | **167** | A | - |
| **22** | A | - | **99** | A | - | **169** | B | - |
| **23** | B | - | **100** | B | - | **170** | B | - |
| **24** | B | - | **101** | A | - | **174** | B | - |
| **25** | A | - | **102** | A | A | **176** | B | - |
| **26** | A | - | **103** | A | - | **177** | B | - |
| **27** | B | - | **104** | A | A | **180** | B | - |
| **28** | B | - | **105** | A | - | **182** | A | - |
| **29** | A | - | **106** | A | - | **184** | B | - |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **30** | A | - | **107** | A | - | **193** | B | - |
| **31** | A | - | **108** | A | - | **195** | A | - |
| **32** | A | - | **109** | A | - | **199** | A | - |
| **33** | A | - | **110** | A | - | **200** | A | - |
| **34** | A | - | **111** | B | - | **201** | A | - |
| **35** | A | - | **112** | B | - | **202** | A | - |
| **36** | B | - | **113** | A | - | **203** | A | - |
| **38** | B | - | **114** | A | - | **206** | A | - |
| **41** | B | - | **115** | A | - | **207** | A | - |
| **48** | A | - | **116** | A | - | **208** | A | - |
| **49** | A | - | **117** | A | - | **209** | A | - |
| **52** | A | - | **118** | A | - | **210** | A | - |
| **53** | A | - | **119** | A | - | **211** | A | - |
| **54** | A | - | **120** | A | - | **212** | A | - |
| **56** | A | - | **121** | A | - | **213** | A | - |
| **57** | A | | **122** | A | - | **214** | A | - |
| **59** | A | | **123** | A | - | **215** | A | - |
| **61** | A | | **124** | A | - | **216** | A | - |
| **62** | A | | **125** | A | - | **217** | A | - |
| **63** | A | | **126** | A | - | **218** | A | - |
| **64** | A | | **127** | A | - | **219** | A | - |
| **65** | A | | **128** | A | A | **220** | A | - |
| **66** | A | | **129** | A | A | **221** | A | - |
| **67** | A | - | **130** | B | - | **222** | A | - |
| **68** | A | - | **131** | B | - | **224** | A | - |
| **69** | A | - | **132** | A | A | **229** | B | - |
| **72** | B | - | **133** | B | - | **230** | B | - |
| **73** | B | - | **134** | A | - | **231** | B | - |
| **74** | A | - | **135** | A | - | **233** | A | - |
| **75** | A | - | **136** | A | - | **234** | B | - |
| **76** | A | - | **138** | A | - | **235** | A | - |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **77** | A | - | **139** | A | - | **237** | A | - |
| **78** | A | - | **140** | A | - | | | |

[347] A: $GI_{50}$ < 50 nM; B: 50 nM ≤ $GI_{50}$ < 500 nM; C: 500 nM ≤ $GI_{50}$ < 5000 nM; D: 5000 nM ≤ $GI_{50}$;

[348] 하기 표 3은 EGFR 희귀(Rare 또는 uncommon) 및 약물내성 돌연변이를 발현하는 L861Q, G719A, S768I, L718Q, 또는 G724S 등 Ba/F3 세포의 증식 억제 활성 평가 결과를 나타낸 것이다.

[349] [표3]

| 실시예<br>화합물 | Ba/F3<br>G719A | Ba/F3<br>L861Q | Ba/F3 S768I | Ba/F3<br>L718Q | Ba/F3<br>G724S |
|---|---|---|---|---|---|
| **4** | A | A | B | - | - |
| **34** | A | B | B | B | A |

[350] A: $GI_{50}$ < 50 nM; B: 50 nM ≤ $GI_{50}$ < 500 nM; C: 500 nM ≤ $GI_{50}$ < 5000 nM; D: 5000 nM ≤ $GI_{50}$;

[351] 하기 표 4는 외부 수탁 기관인 Reaction Biology (https://www.reactionbiology.com/)에 의뢰하여 얻어진 EGFR 계열 돌연변이 효소에 대한 활성 값이다.

[352] [표4]

| EGFR 돌연변이 효소 | 화합물 **34** ($IC_{50}$; nM) |
|---|---|
| EGFR (d746-750) | 8.0 |
| EGFR (d746-750/C797A) | 3.5 |
| EGFR (d746-750/C797S) | <0.5 |
| EGFR (d746-750/T790M/C797S) | 60.5 |
| EGFR (D761Y) | <0.5 |
| EGFR (G719C) | 0.5 |
| EGFR (G719D) | <0.5 |
| EGFR (G719S) | 2.7 |
| EGFR (L718Q) | 49.8 |
| EGFR (L747S) | <0.5 |
| EGFR (L792F) | 8.7 |
| EGFR (L792F/L858R) | 78.1 |
| EGFR (L861Q) | <0.5 |
| ERBB2/HER2 | 5.3 |
| ERBB4/HER4 | 41.7 |

[353] 상기 표 2 내지 4에서 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예 화합물이 EGFR C797S 돌연변이 및 희귀 돌연변이 등을 포함한 과발현 세포주 또는 효소에 대하여 높은 억제능을 나타냄을 알 수 있다.

[354] 이상, 본 발명을 바람직한 제조예, 실시예 및 실험예를 통해 상세히 설명하였으나, 본 발명의 범위는 특정 실시예 화합물에 한정되는 것은 아니며, 첨부된 특허청구범위에 의하여 해석되어야 할 것이다. 또한, 이 기술분야에서 통상의 지식을 습득한 자라면, 본 발명의 범위에서 벗어나지 않으면서도 많은 수정과 변형이 가능함을 이해하여야 할 것이다.