



등록특허 10-2638253



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년02월16일
(11) 등록번호 10-2638253
(24) 등록일자 2024년02월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7038669
- (22) 출원일자(국제) 2018년05월29일
심사청구일자 2021년05월25일
- (85) 번역문제출일자 2019년12월27일
- (65) 공개번호 10-2020-0015604
- (43) 공개일자 2020년02월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/034905
- (87) 국제공개번호 WO 2018/222598
국제공개일자 2018년12월06일
- (30) 우선권주장
62/513,010 2017년05월31일 미국(US)

- (56) 선행기술조사문현
US20040214856 A1

(뒷면에 계속)

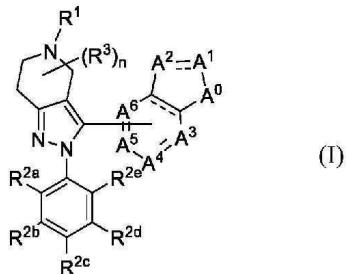
전체 청구항 수 : 총 26 항

심사관 : 강신건

- (54) 발명의 명칭 C5a 억제제로서의 6-5 용합 고리

(57) 요 약

본 발명의 개시는 특히 C5a 수용체의 조절제인 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다. C5a로부터의 병리학적 활성화를 수반하는 질병 또는 장애의 치료를 포함하는 약학적 조성물 및 사용 방법 및 비-약학적 적용이 또한 제공된다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/497 (2013.01)

A61P 37/02 (2018.01)

C07D 519/00 (2013.01)

(72) 발명자

루이, 레베카 엠.

미국 95054 캘리포니아 산타클라라 럭 밀 불러바드
3901 #346

말라통, 비엥캄

미국 94002 캘리포니아 벨몬트 저드슨 스트리트
1221

말리, 벤캇 레디

미국 95014 캘리포니아 쿠퍼티노 루실 애비뉴
20200 아파트먼트 4

풀나, 스리니바스

미국 94085 캘리포니아 서니베일 폰타나 테라스
938

싱, 라진더

미국 94002 캘리포니아 벨몬트 힐맨 애비뉴 1832

타나카, 히로코

미국 94041 캘리포니아 마운틴 뷰 레인보우 드라이
브 600 #148

정, 이빈

미국 94404 캘리포니아 포스터시티 아루바 레인
917

장, 페라이

미국 94404 캘리포니아 포스터시티 자메이카 스트
리트 1036

(56) 선행기술조사문현

US20040147546 A1

US20040116425 A1

KR1020200013720 A

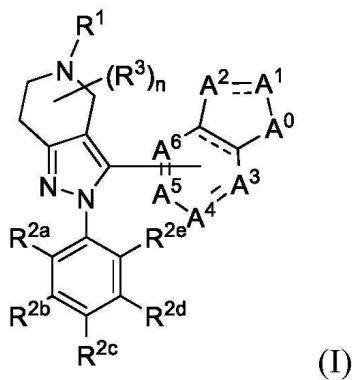
US20130184253 A1

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

고리 꼭지점 A⁰는 NH 또는 C(O)이고;

고리 꼭지점 A¹ 및 A³ 각각은 독립적으로 N, NH, CH, C(O) 및 C(R⁴)로 구성된 군으로부터 선택되고;

고리 꼭지점 A², A⁵ 및 A⁶ 각각은 독립적으로 N, CH, 및 C(R⁴)로 구성된 군으로부터 선택되고;

고리 꼭지점 A⁴는 N, N(C₁₋₄ 알킬), CH, 및 C(R⁴)로 구성된 군으로부터 선택되고;

A³, A⁴, A⁵ 및 A⁶ 중 2개 이하는 N이고;

점선 결합 각각은 독립적으로 단일 또는 이중 결합이고;

R¹은 헤테로아릴, C₆₋₁₀ 아릴, -C₁₋₈ 알킬렌-헤테로아릴, -C₁₋₈알킬렌-C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₈ 사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, -C(O)NR^{1a}R^{1b}, 및 -CO₂R^{1a}로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 헤테로사이클로알킬기는 고리 꼭지점으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 고리이고; 헤테로아릴기는 고리 꼭지점으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원 방향족 고리이고;

R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₈ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 및 -C₁₋₆ 알킬렌-C₆₋₁₀ 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

R¹은 1 내지 5개의 R⁵ 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{2a} 및 R^{2e}는 각각 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, -O-C₁₋₆ 할로알킬, -S-C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-O-C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-S-C₁₋₆ 알킬, CN, 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택되고;

R^{2b}, R^{2c}, 및 R^{2d}는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, -O-C₁₋₆ 할로알킬, -S-C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-O-C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-S-C₁₋₆ 알킬, 시아노, 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택되고;

각각의 R³는 독립적으로 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬 및 하이드록실로 구성된 군으로부터 선택되고, 선택적으로 동일

탄소 원자 상의 2개의 R³기는 조합되어 옥소 (=O)를 형성하고;

각각의 R⁴는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 하이드록시알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, -O-C₁₋₆ 할로알킬, 할로젠, 시아노, 하이드록실, -S-C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-O-C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-S-C₁₋₆ 알킬, -NR^{4a}R^{4b}, -CONR^{4a}R^{4b}, -CO₂R^{4a}, -COR^{4a}, -OC(O)NR^{4a}R^{4b}, -NR^{4a}C(O)R^{4b}, -NR^{4a}C(O)₂R^{4b}, 및 -NR^{4a}-C(O)NR^{4a}R^{4b}로 구성된 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 수소, C₁₋₄ 알킬, 및 C₁₋₄ 할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

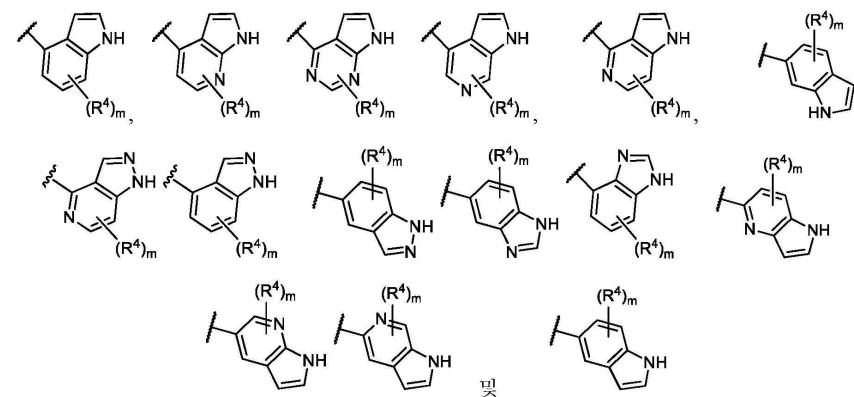
각각의 R⁵는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 알콕시, C₁₋₈ 할로알킬, C₁₋₈ 할로알콕시, C₁₋₈ 하이드록시알킬, -C₁₋₈ 알킬-헵테로사이클로알킬, -C₁₋₈ 알킬-C₃₋₈ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 헬페로사이클로알킬, 할로겐, OH, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, CN, C(O)R^{5a}, -NR^{5b}C(O)R^{5a}, -CONR^{5a}R^{5b}, -NR^{5a}R^{5b}, -C₁₋₈ 알킬렌-NR^{5a}R^{5b}, -S-C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-O-C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-S-C₁₋₆ 알킬, -OC(O)NR^{5a}R^{5b}, -NR^{5a}C(O)₂R^{5b}, -NR^{5a}-C(O)NR^{5b}R^{5b} 및 CO₂R^{5a}로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 헬페로사이클로알킬기는 고리 꼭지점으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헬페로원자를 갖는 4 내지 8원 고리이고;

각각의 R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 수소, C₁₋₄ 알킬, 및 C₁₋₄ 할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, 동일 질소 원자에 부착되는 경우, R^{5a} 및 R^{5b}는 질소 원자와 조합되어 고리 꼭지점으로서 N, O 또는 S로부터 선택되는 0 내지 1개의 추가 헬페로원자를 갖는 5 또는 6원 고리를 형성하고;

아래첨자 n은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 고리 꼭지점으로서 A⁰, A¹, A², A³, A⁴, A⁵ 및 A⁶를 갖는 고리 부분이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 바이사이클릭 헬페로아릴인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이고, R⁴ 치환기는 존재시 바이사이클릭 헬페로아릴의 임의의 적합한 탄소 고리 꼭지점에 부착된다.

청구항 3

제1항에 있어서, 고리 꼭지점으로서 A⁰, A¹, A², A³, A⁴, A⁵ 및 A⁶를 갖는 고리 부분이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



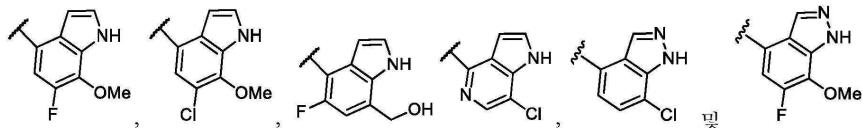
상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 4

제1항에 있어서, 각각의 R⁴가 독립적으로 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₆ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 할로알킬, 할로겐, 시아노, 하이드록실, -NH₂, -CONR^{4a}R^{4b}, 및 -CO₂R^{4a}로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R⁴ 치환기가 존재시 바이사이클릭 헤테로아릴의 임의의 적합한 탄소 고리 꼭지점에 부착되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

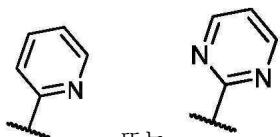
제1항에 있어서, 고리 꼭지점으로서 A⁰, A¹, A², A³, A⁴, A⁵ 및 A⁶를 갖는 고리 부분이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 6

제1항에 있어서, R¹이 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 티아디아졸릴, 폐닐, 벤질, 사이클로펜틸, 테트라하이드로피라닐, -C(O)NR^{1a}R^{1b}, -CO₂R^{1a}, 및 C₁₋₈ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R¹이 1 내지 3개의 R⁵ 치환기로 선택적으로 치환되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

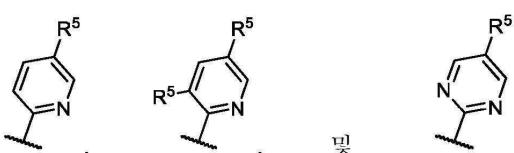
청구항 7



제1항에 있어서, R¹이 2-pyridylmethyl 또는 2-(1,2-diazinyl)methyl이고, 이를 각각이 1 또는 2개의 R⁵ 치환기로 선택적으로 치환되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

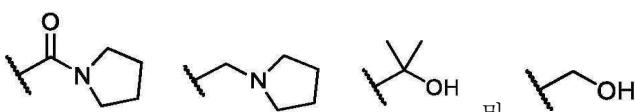
청구항 8

제1항에 있어서, R¹이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



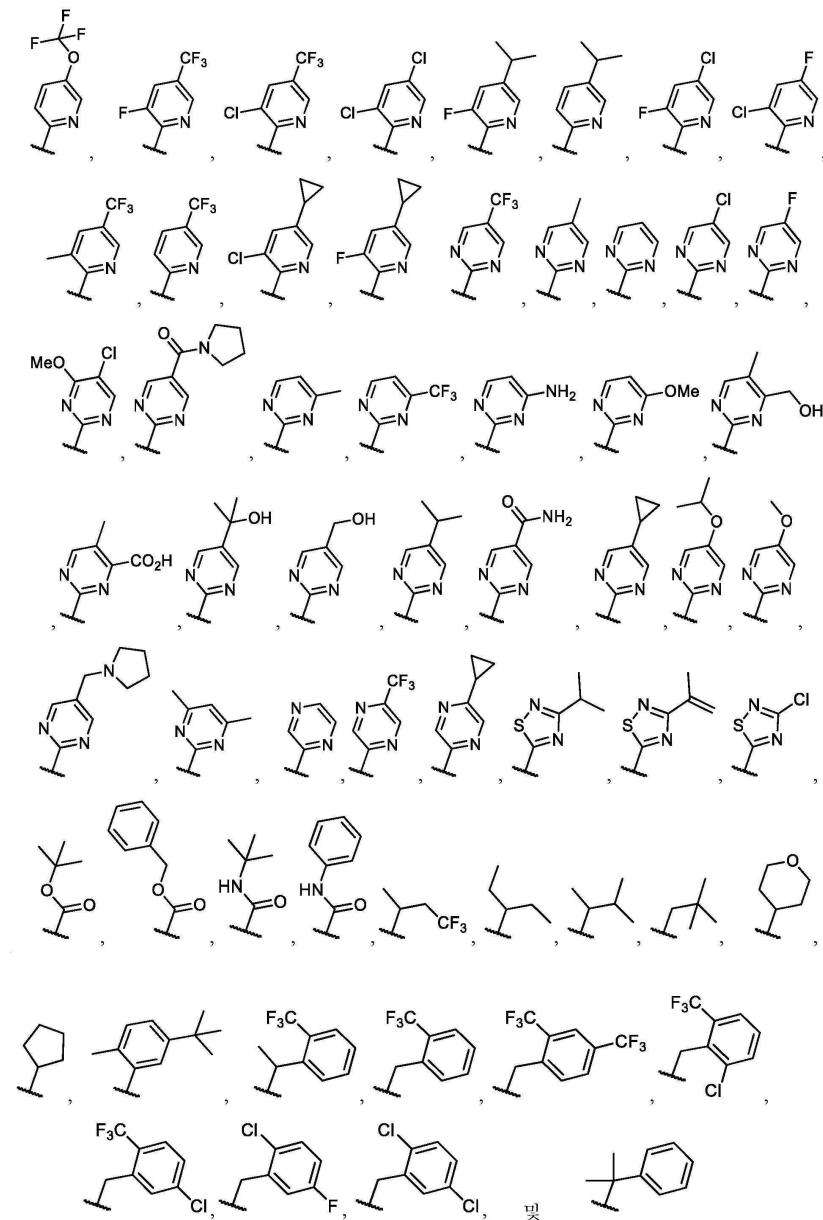
청구항 9

제8항에 있어서, 각각의 R⁵가 독립적으로 사이클로프로필, 이소프로필, 이소프로필옥시, OMe, Me, Cl, F,

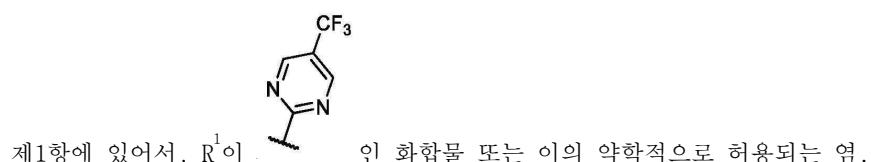

 $-CONH_2$, $-CF_3$, $-O-CF_3$, 및 $-OH$ 로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R^1 이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 11



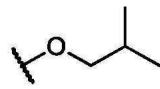
청구항 12

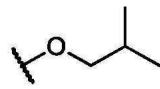
제1항에 있어서, R^{2b} , R^{2c} 및 R^{2d} 가 각각 H인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

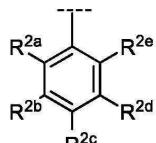
제1항에 있어서, R^{2a} 및 R^{2e} 가 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

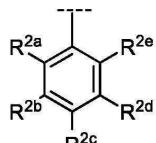
청구항 14

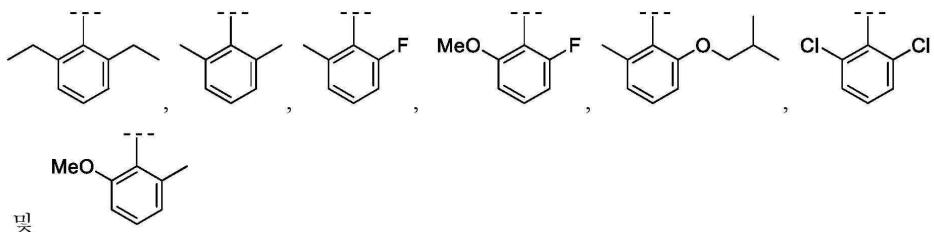


제1항에 있어서, R^{2a} 및 R^{2e} 가 각각 독립적으로 Me, Et, F, Cl, OMe, OCF₃, 및 로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15



제1항에 있어서, 가 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

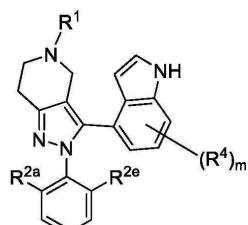


청구항 16

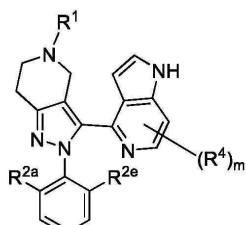
제1항에 있어서, n이 0인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

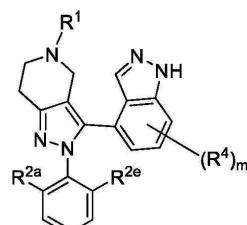
제2항에 있어서, 하기 화학식 (Ic), (Id), 또는 (Ie)로 표현되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(Ic)



(Id)



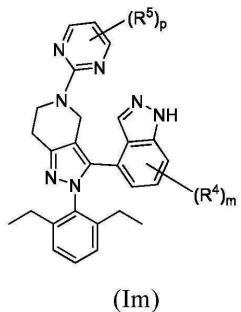
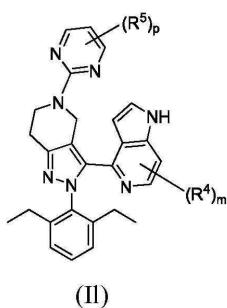
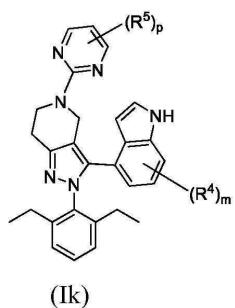
(Ie)

상기 식에서, m은 0, 1 또는 2이고, R^4 치환기는 바이사이클릭 헤테로아릴의 임의의 적합한 탄소 고리 꼭지점에 부착될 수 있다.

청구항 18

제2항에 있어서, 하기 화학식 (Ik), (Il), 또는 (Im)으로 표현되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로

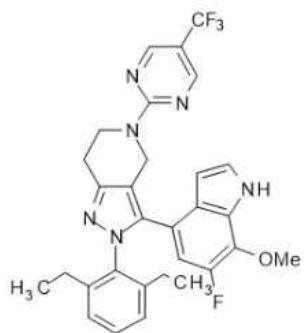
허용되는 염:



상기 식에서, p는 0, 1 또는 2이고, m은 0, 1 또는 2이고, R⁴ 치환기는 바이사이클릭 헤테로아릴의 임의의 적합한 탄소 고리 꼭지점에 부착될 수 있다.

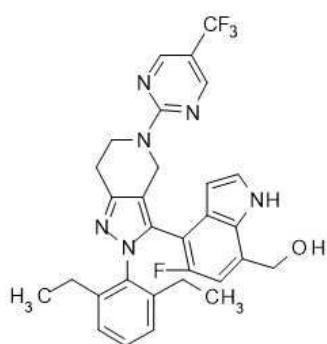
청구항 19

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



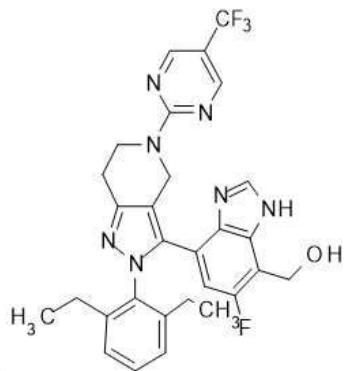
청구항 20

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 21

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 22

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

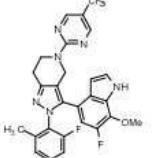
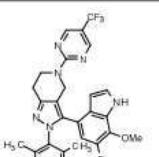
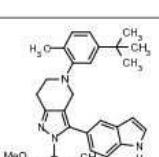
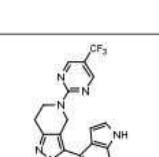
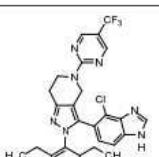


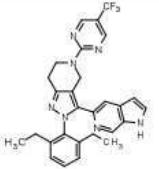
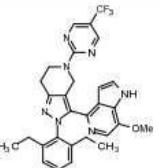
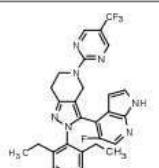
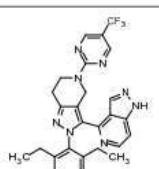
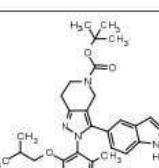
청구항 23

제1항에 있어서, 상기 화합물이 표 3의 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

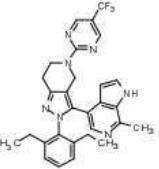
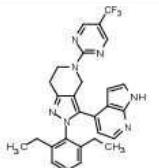
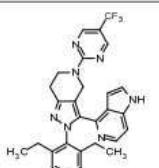
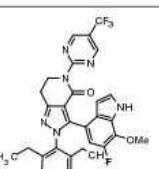
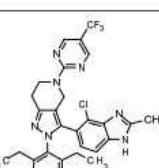
표 3

화합물	구조
1.001	

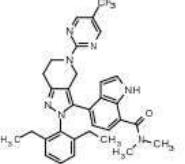
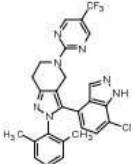
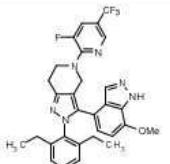
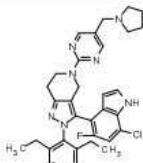
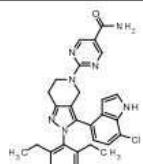
1.002	
1.004	
1.006	
1.007	
1.009	

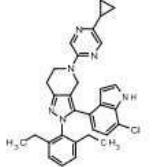
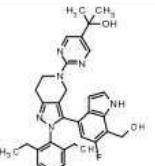
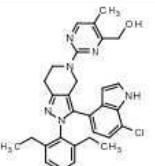
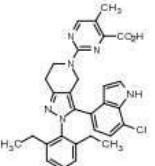
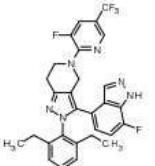
1.012	
1.013	
1.014	
1.015	
1.018	

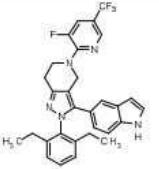
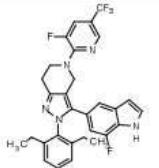
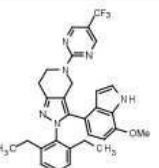
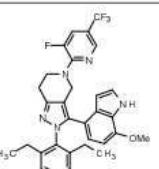
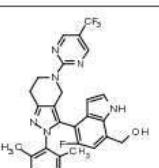
1.019	
1.021	
1.022	
1.025	
1.026	

1.027	
1.029	
1.031	
1.033	
1.037	

1.038	
1.039	
1.040	
1.042	
1.043	

1.047	
1.049	
1.052	
1.055	
1.064	

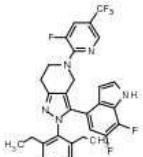
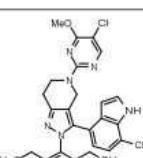
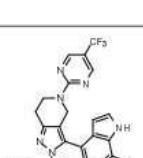
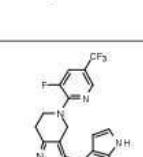
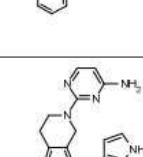
1.067	
1.068	
1.072	
1.075	
1.079	

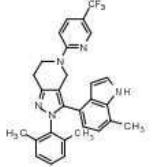
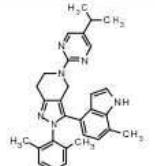
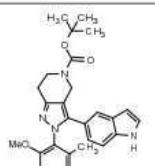
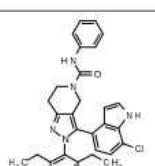
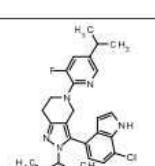
1.082	
1.083	
1.087	
1.089	
1.090	

1.091	
1.097	
1.102	
1.103	
1.105	

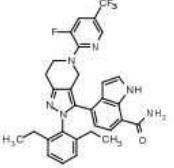
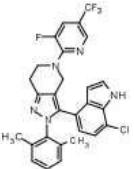
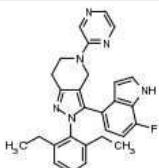
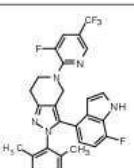
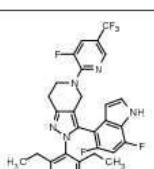
1.107	
1.108	
1.110	
1.111	
1.112	

1.114	
1.116	
1.117	
1.118	
1.119	

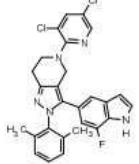
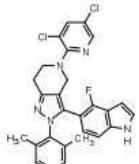
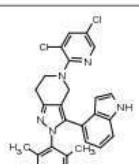
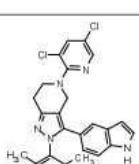
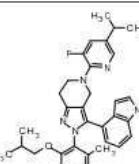
1.120	
1.121	
1.122	
1.124	
1.129	

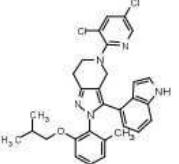
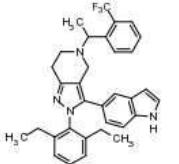
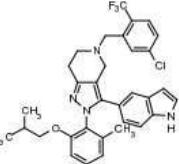
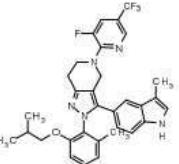
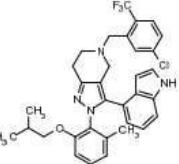
1.130	
1.131	
1.134	
1.149	
1.153	

1.154	
1.155	
1.162	
1.165	
1.166	

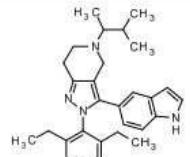
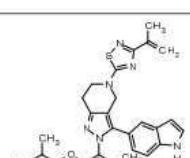
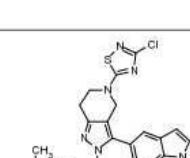
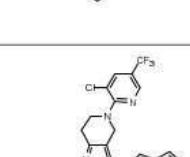
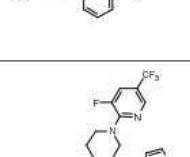
1.168	
1.169	
1.173	
1.178	
1.182	

1.183	
1.186	
1.189	
1.191	
1.193	

1.194	
1.195	
1.196	
1.197	
1.198	

1.201	
1.202	
1.203	
1.204	
1.205	

1.206	
1.207	
1.208	
1.209	
1.210	

1.211	
1.213	
1.214	
1.216	
1.217	

1.219	
1.220	
1.221	
1.222	
1.228	

1.229	
1.234	
1.236	
1.238	
1.239	
1.240	

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 질병 또는 장애 치료용 약학적 조성물로서, 질병 또는 장애가 염증성 질병 또는 장애, 심혈관 또는 뇌혈관 장애, 자가면역 질병, 또는 종양학적 질병 또는 장애인, 약학적 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 질병 또는 장애를 앓고 있거나 이에 민감한 인간을 치료하기 위한 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물로서, 방법이 유효량의 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에 투여하는 것을 포함하고, 질병 또는 장애가 호중구감소증, 호중구증가증, C3-사구체병증, C3-사구체신염, 고밀도침착병, 막증식 사구체신염, 가와사키병, 용혈요독증후군, 비정형 용혈요독증후군(aHUS), 조직 이식 거부, 이식 장기의 초급성 거부, 류마티스 관절염, 전신홍반루푸스, 루푸스신장염, 루푸스 사구체신염, 혈관염, ANCA 혈관염, 베게너육아종증, 혈관염, 혈관염, 자가면역용혈 및 혈소판감소 상태, 면역혈관염, 이식편대숙주병, 루푸스 신장병증, 헤이만 신장염(Heyman nephritis), 막

성 신장염, 사구체신염, IGA 신장병증, 막증식 사구체신염으로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 26

포유동물 백혈구와 C5a 조절량의 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 접촉시키는 것을 포함하는 C5a 매개 세포 화학주성을 억제하는 시험관 내 방법.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에서 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 2017년 5월 31일에 출원된 미국 가출원 번호 62/513,010호의 이익을 주장하는 출원이다.

[0003] 미 연방 정부 후원 연구 및 개발하에 이루어진 발명에 대한 권리에 관한 진술

[0004] 해당사항 없음

[0005] 컴팩트 디스크로 제출된 "서열 목록", 표, 또는 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 참조

[0006] 해당사항 없음

배경 기술

[0007] 보체 시스템은 면역 복합체의 청소 및 감염성 제제, 외래 항원, 바이러스 감염된 세포 및 종양 세포에 대한 면역 반응에서 중심적인 역할을 한다. 보체 시스템의 부적절하거나 과도한 활성화는 심한 염증 및 조직 파괴 발생으로 인해 해롭고 심지어 잠재적으로 생명을 위협하는 결과를 발생시킬 수 있다. 이를 결과는 패혈 쇼크; 심근 뿐만 아니라 장 혀혈/재판류 손상; 이식 거부; 장기 부전; 신장염; 병리학적 염증; 및 자가면역 질병을 포함하는 다양한 장애에서 임상적으로 나타난다.

[0008] 보체 시스템은 비활성 상태로 혈청에 정상적으로 존재하는 단백질 군으로 구성된다. 보체 시스템의 활성화는 주로 3개의 별개의 경로, 즉, 고전적, 대안적 및 텐틴 경로를 포함한다(V. M. Holers, *In Clinical Immunology: Principles and Practice*, ed. R. R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391): 1) 고전적 경로는 칼슘/마그네슘-의존적 캐스케이드이며, 이는 일반적으로 항원-항체 복합체의 형성에 의해 활성화된다. 이는 또한 리간드와 복합체화되는 C-반응성 단백질의 결합, 및 그램-음성 박테리아를 포함하는 많은 병원체에 의해 항체-독립적 방식으로 활성화될 수 있다. 2) 대안적 경로는 특정 감수성 표면(예를 들어, 효모 및 박테리아의 세포벽 다당류, 및 특정 생체중합체 물질)에서의 C3의 침착 및 활성화에 의해 활성화되는 마그네슘-의존적 캐스케이드이다. 3) 텐틴 경로는 만노스-결합 텐틴의 초기 결합 및 C2 및 C4의 후속 활성화를 포함하며, 이는 고전적 경로와 공통이다 (Matsushita, M. et al., *J. Exp. Med.* 176: 1497-1502 (1992); Suankratay, C. et al., *J. Immunol.* 160: 3006-3013 (1998)).

[0009] 보체 경로의 활성화는 보체 단백질의 생물학적 활성 단편, 예를 들어, C3a, C4a 및 C5a 아나필락시스독소 및 C5b-9 막 공격 복합체(MAC)를 생성시키며, 이들 모두는 백혈구 화학주성에 영향을 미치고, 대식세포, 호중구, 혈소판, 비만 세포 및 내피 세포를 활성화시키고, 혈관 투과성, 세포용해 및 조직 손상을 증가시킴으로써 염증 반응을 매개한다.

[0010] 보체 C5a는 보체 시스템의 가장 강력한 염증촉진성 매개체 중 하나이다(아나필락시스 C5a 펩티드는 C3a보다 염증 반응을 유도하는데 몇 기준으로 100배 더 강력하다). C5a는 C5의 활성화된 형태이다(190 kD, 분자량). C5a는 약 80 μg/ml로 인간 혈청에 존재한다(Kohler, P. F. et al., *J. Immunol.* 99: 1211-1216 (1967)). 이는 각각 대략 115 kD 및 75 kD의 분자량을 갖는 α 및 β의 2개의 폴리펩티드 사슬로 구성된다(Tack, B. F. et al., *Biochemistry* 18: 1490-1497 (1979)). 단일-사슬 프로분자(promolecule)로 생합성된 C5는 처리 및 분비 동안 2-사슬 구조로 효소적으로 절단된다. 절단 후, 2개의 사슬은 적어도 하나의 이황화 결합뿐만 아니라 비공유 상호작용에 의해 함께 유지된다(Ooi, Y. M. et al., *J. Immunol.* 124: 2494-2498 (1980)).

[0011] C5는 보체 경로의 활성화 동안 C5a 및 C5b 단편으로 절단된다. C5 활성화를 담당하는 전환효소 효소는 고전적 경로에 대해 C4b, C2a 및 C3b, 및 대안적 경로에 대해 (C3b)₂, Bb 및 P의 다중-서브유닛 복합체이다(Goldlust, M. B. et al., *J. Immunol.* 113: 998-1007 (1974); Schreiber, R. D. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75:

3948-3952 (1978)). C5는 α -사슬에서 위치 74-75(Arg-Leu)에서의 절단에 의해 활성화된다. 활성화 후, α -사슬의 아미노-말단 부분으로부터 11.2 kD의 74개의 아미노산 웹티드 C5a가 방출된다. C5a 및 C3a 둘 모두는 호중구 및 단핵구의 강력한 자극제이다(Schindler, R. et al., *Blood* 76: 1631-1638 (1990); Haeffner-Cavaillon, N. et al., *J. Immunol.* 138: 794-700 (1987); Cavaillon, J. M. et al., *Eur. J. Immunol.* 20: 253-257 (1990)).

[0012] 이의 아나필락시스독성 특성에 더하여, C5a는 호중구(Ward, P. A. et al., *J. Immunol.* 102: 93-99 (1969)), 호산구(Kay, A. B. et al., *ImmunoI.* 24: 969-976 (1973)), 호염기구(Lett-Brown, M. A. et al., *J. Immunol.* 117: 246-252 1976)), 및 단핵구(Snyderman, R. et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 138: 387-390 1971))의 화학주성 이동을 유도한다. C5a 및 C5b-9 둘 모두는 조직 염증 및 손상을 매개하는 활성화된 백혈구의 격리에 필수적인 부착 분자를 발현하도록 내피 세포를 활성화시킨다(Foreman, K. E. et al., *J. Clin. Invest.* 94: 1147-1155 (1994); Foreman, K. E. et al., *Inflammation* 20: 1-9 (1996); Rollins, S. A. et al., *Transplantation* 69: 1959-1967 (2000)). C5a는 또한 평활근 수축 유발, 혈관 투과성 증가, 호염기구 및 비만 세포 탈파립화 유도 및 리소좀 프로테아제 및 산화성 자유 라디칼의 방출 유도에 의해 염증 반응을 매개한다(Gerard, C. et al., *Ann. Rev. Immunol.* 12: 775-808 (1994)). 또한, C5a는 간 급성기 유전자 발현을 조절하고, TNF- α , IL-1- β , IL-6, IL-8, 프로스타글란딘 및 류코트리엔의 생성을 증가시킴으로써 전반적인 면역 반응을 증대시킨다(Lambris, J. D. et al., In: *The Human Complement System in Health and Disease*, Volanakis, J. E. ed., Marcel Dekker, New York, pp. 83-118).

[0013] C5a의 아나필락시스 및 화학주성 효과는 C5a 수용체와의 이의 상호작용을 통해 매개되는 것으로 생각된다. 인간 C5a 수용체(C5aR)는 52 kD의 막 결합 G 단백질-결합 수용체이며, 호중구, 단핵구, 호산구, 간세포, 폐 평활근 및 내피 세포, 및 신장 사구체 조직에서 발현된다(Van-Epps, D. E. et al., *J. Immunol.* 132: 2862-2867 (1984); Haviland, D. L. et al., *J. Immunol.* 154: 1861-1869 (1995); Wetsel, R. A., *Immunol. Leff.* 44: 183-187 (1995); Buchner, R. R. et al., *J. Immunol.* 155: 308-315 (1995); Chenoweth, D. E. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 3943-3947 (1978); Zwirner, J. et al., *Mol. Immunol.* 36: 877-884 (1999)). C5aR의 리간드-결합 부위는 복잡하고, 적어도 2개의 물리적으로 분리 가능한 결합 도메인으로 구성된다. 하나는 C5a 아미노 말단(아미노산 1-20) 및 이황화물-연결된 코어(아미노산 21-61)에 결합하는 반면, 두 번째 것은 C5a 카르복시-말단(아미노산 62-74)에 결합한다(Wetsel, R. A., *Curr. Opin. Immunol.* 7: 48-53 (1995)).

[0014] C5a는 염증 및 조직 손상에서 중요한 역할을 한다. 심폐우회술 및 혈액투석에서, 인간 혈액이 심폐 기계 또는 신장 투석 기계의 인공 표면과 접촉하는 경우 대안적 보체 경로의 활성화의 결과로서 C5a가 형성된다(Howard, R. J. et al., *Arch. Surg.* 123: 1496-1501 (1988); Kirklin, J. K. et al., *J. Cardiovasc. Surg.* 86: 845-857 (1983); Craddock, P. R. et al., *N. Engl. J. Med.* 296: 769-774 (1977)). C5a는 증가된 모세관 투과성 및 부종, 기관지수축, 폐 혈관수축, 백혈구 및 혈소판 활성화 및 조직, 특히 폐로의 침윤을 야기시킨다(Czermak, B. J. et al., *J. Leukoc. Biol.* 64: 40-48 (1998)). 항-C5a 모노클로날 항체의 투여는 심폐우회술 및 심장마비-유발 관상동맥 내피 기능이상을 감소시키는 것으로 나타났다(Tofukuchi, M. et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 116: 1060-1068 (1998)).

[0015] C5a는 또한 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 만성폐쇄폐병(COPD) 및 다기관 부전(MOF)과 관련된다(Hack, C. E. et al., *Am. J. Med.* 1989; 86: 20-26; Hammerschmidt DE et al. *Lancet* 1980; 1: 947-949; Heideman M. et al. *J. Trauma* 1984; 4: 1038-1043; Marc, MM, et al., *Am. J. Respir. Cell and Mol. Biol.*, 2004; 31: 216-219). C5a는 2개의 중요한 염증촉진성 사이토카인인 TNF- α 및 IL-1의 단핵구 생성을 증대시킨다. C5a는 또한 폐혈 쇼크의 동물 모델에서 조직 손상, 특히 폐 손상의 발달에서 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다(Smedegard G et al. *Am. J. Pathol.* 1989; 135: 489-497; Markus, S., et al., *FASEB Journal* (2001), 15: 568-570). 래트, 돼지 및 비-인간 영장류를 이용한 폐혈증 모델에서, 내독소 또는 E. 콜리를 이용한 처리 전에 동물에게 투여되는 항-C5a 항체는 감소된 조직 손상뿐만 아니라 감소된 IL-6의 생성을 발생켰다(Smedegard, G. et al., *Am. J. Pathol.* 135: 489-497 (1989); Hopken, U. et al., *Eur. J. Immunol.* 26: 1103-1109 (1996); Stevens, J. H. et al., *J. Clin. Invest.* 77: 1812-1816 (1986)). 더욱 중요하게는, 항-C5a 폴리클로날 항체를 이용한 C5a의 차단은 래트에서 폐혈증의 맹장 결찰/천공 모델에서 생존률을 유의하게 개선시키는 것으로 나타났다(Czermak, B.J. et al., *Nat. Med.* 5: 788-792 (1999)). 이러한 모델은 인간에서 폐혈증의 임상 증상의 많은 양상을 공유한다(Parker, S.J. et al., *Br. J. Surg.* 88: 22-30 (2001)). 동일한 폐혈증 모델에서, 항-C5a 항체는 흉선세포의 아폽토시스를 억제(Guo, R.F. et al., *J. Clin. Invest.* 106: 1271-1280 (2000))하고, MOF를 방지(Huber-Lang, M. et al., *J. Immunol.* 166: 1193-1199 (2001))하는 것을 나타내었다. 항-C5a 항체는

또한 래트에서 폐 손상의 코브라 독 인자 모델, 및 면역 복합체-유발 폐 손상에서 보호적이었다(Mulligan, M. S. et al., *J. Clin. Invest.* 98: 503-512 (1996)). 면역 복합체-매개 폐 손상에서 C5a의 중요성은 이후에 마우스에서 확인되었다(Bozic, C. R. et al., *Science* 26: 1103-1109 (1996)).

[0016] C5a는 심근 허혈-재관류 손상의 주요 매개체인 것으로 밝혀졌다. 보체 고갈은 마우스에서 심근 경색 크기를 감소시켰고(Weisman, H. F. et al., *Science* 249: 146-151 (1990)), 항-C5a 항체를 이용한 처리는 뒷다리 허혈-재관류의 래트 모델에서 손상을 감소시켰다(Bless, N. M. et al., *Am. J. Physiol.* 276: L57-L63 (1999)). 심근 경색 동안 재관류 손상은 또한 모노클로날 항-C5a IgG로 재처리된 돼지에서 현저히 감소되었다(Amsterdam, E. A. et al., *Am. J. Physiol.* 268:H448-H457 (1995)). 재조합 인간 C5aR 길항체는 외과적 혈관재형성의 돼지 모델에서 경색 크기를 감소시킨다(Riley, R. D. et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 120: 350-358 (2000)).

[0017] C5a 구동 호중구는 또한 많은 수포성 질병(예를 들어, 물집유사 천포창, 보통천포창 및 낙엽천포창)에 기여한다. 이들은 피부 및 점막의 표피하 공간에 나타나는 무균 수포를 임상적 특징으로 하는 만성 및 재발성 염증 장애이다. 피부 기저막에 위치된 각질세포에 대한 자가항체는 밑에 있는 기저막으로부터 표피 기저 각질세포의 분리의 기초가 되는 것으로 생각되나, 수포는 또한 상피층 및 수포 공동 둘 모두 내에서의 호중구의 축적을 특징으로 한다. 실험 모델에서, 호중구의 감소 또는 보체의 부재(전체적 또는 C5-선택적)는 높은 자가항체 역가의 존재하에서도 표피하 수포의 형성을 억제할 수 있다.

[0018] 보체 수준은 류마티스 관절염(Jose, P. J. et al., *Ann. Rheum. Dis.* 49: 747-752 (1990); Grant, E.P., et al., *J. of Exp. Med.*, 196(11): 1461-1471, (2002)), 루푸스 신장염(Bao, L., et al., *Eur. J. of Immunol.*, 35(8), 2496-2506, (2005)) 및 전신홍반루푸스(SLE)(Porcel, J. M. et al., *Clin. Immunol. Immunopathol.* 74: 283-288 (1995))를 갖는 환자에서 상승된다. C5a 수준은 질병 상태의 중증도와 관련이 있다. 마우스 및 래트의 콜라겐-유도 관절염은 인간에서의 류마티스 관절염 질병과 유사하다. C5a 수용체가 결핍된 마우스는 모노클로날 항-콜라겐 Ab의 주사에 의해 유도된 관절염으로부터의 완전한 보호를 나타내었다(Banda, N.K., et al., *J. of Immunol.*, 2003, 171: 2109-2115). 따라서, C5a 및/또는 C5a 수용체(C5aR)의 억제는 이를 만성 질병을 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0019] 보체 시스템은 염증성 장질환(IBD)를 갖는 환자에서 활성화되는 것으로 생각되며, 질병 발병기전에서 역할을 하는 것으로 생각된다. 활성화된 보체 생성물은 IBD 환자의 표면 상피 세포의 관강면뿐만 아니라 점막근육 및 점막하 혈관에서 발견되었다(Woodruff, T.M., et al., *J. of Immunol.*, 2003, 171: 5514-5520).

[0020] C5aR 발현은 염증이 있는 인간 중추신경계에서 반응성 별아교세포, 미세아교세포, 및 내피 세포에서 상향조절된다(Gasque, P. et al., *Am. J. Pathol.* 150: 31-41 (1997)). C5a는 알츠하이머병(Mukherjee, P. et al., *J. Neuroimmunol.* 105: 124-130 (2000); O'Barr, S. et al., *J. Neuroimmunol.* (2000) 105: 87-94; Farkas, I., et al. *J. Immunol.* (2003) 170:5764-5771), 과민순应, 광민 및 전파성 해면모양뇌병증과 같은 신경변성 질병에 관여할 수 있다. 신경세포성 C5aR의 활성화는 아폽토시스를 유도할 수 있다(Farkas I et al. *J. Physiol.* 1998; 507: 679-687). 따라서, C5a 및/또는 C5aR의 억제는 또한 신경변성 질병을 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0021] C5a 생성이 아토피 피부염(Neuber, K., et al., *Immunology* 73:83-87, (1991)), 및 만성 두드러기(Kaplan, A.P., *J. Allergy Clin. Immunol.* 114: 465-474, (2004)와 관련된 염증을 악화시킨다는 일부 증거가 있다.

[0022] 건선은 현재 T 세포-매개 질병인 것으로 공지되어 있다(Gottlieb, E. L. et al., *Nat. Med.* 1: 442-447 (1995)). 그러나, 호중구 및 비만 세포가 또한 질병의 발병기전에 관여할 수 있다(Terui, T. et al., *Exp. Dermatol.* 9: 1-10; 2000); Werfel, T. et al., *Arch. Dermatol. Res.* 289: 83-86 (1997)). 각질층 아래의 호중구 축적은 건선 플라크의 매우 염증이 심한 영역에서 관찰되고, 건선 병변(비늘) 추출물은 매우 상승된 수준의 C5a를 함유하고, C5a 항체의 첨가에 의해 억제될 수 있는 효과인 호중구에 대한 강력한 화학주성 활성을 나타낸다. T 세포 및 호중구는 C5a에 의해 화학 유인된다(Nataf, S. et al., *J. Immunol.* 162: 4018-4023 (1999); Tsuji, R. F. et al., *J. Immunol.* 165: 1588-1598 (2000); Cavaillon, J. M. et al., *Eur. J. Immunol.* 20: 253-257 (1990)). 추가로, C5aR의 발현은 피부 홍반루푸스의 병변으로부터 분리된 형질세포모양 수지상 세포(pDC)에서 입증되었으며, 이들 세포는 C5a에 대한 화학주성 거동을 나타내는 것으로 나타났고, 이는 pDC에서의 C5aR의 차단이 SLE 및 건선 둘 모두에서 염증이 있는 피부로의 pDC 침윤을 감소시키는 데 효과적일 수 있음을 암시한다. 따라서, C5a는 건선의 치료를 위한 중요한 치료 표적일 수 있다.

[0023] 면역글로불린 G 함유 면역 복합체(IC)는 전신홍반루푸스, 류마티스 관절염, 쇼그렌병, 굿프스쳐 증후군, 및 과민성 폐렴과 같은 다수의 자가면역 질병에서 병태생리학에 기여한다(Madaio, M. P., *Semin. Nephrol.* 19: 48-

56 (1999); Korganow, A. S. et al., *Immunity* 10: 451-459 (1999); Bolten, W. K., *Kidney Int.* 50: 1754-1760 (1996); Ando, M. et al., *Curr. Opin. Pulm. Med.* 3: 391-399 (1997)). 이들 질병은 매우 이질성이며, 일반적으로 피부, 혈관, 관절, 신장, 심장, 폐, 신경계 및 간(간경화 및 간 섬유증을 포함함)의 장기 중 하나 이상에 영향을 미친다. 이들 IC 질병에서 염증 반응에 대한 고전적 동물 모델은 다형핵 세포의 침윤, 출혈 및 혈장 삼출을 특징으로 하는 아르투스 반응(Arthus reaction)이다(Arthus, M., *C.R. Soc. Biol.* 55: 817-824 (1903)). 최근의 연구는 C5aR 결핍 마우스가 IC에 의해 유도된 조직 손상으로부터 보호되는 것을 제시한다 (Kohl, J. et al., *Mol. Immunol.* 36: 893-903 (1999); Baumann, U. et al., *J. Immunol.* 164: 1065-1070 (2000)). 상기 결과는 작은 펩티드 항-C5aR 길항제가 IC 침착에 의해 야기되는 염증 반응을 억제한다는 관찰과 일치한다(Strachan, A. J. et al., *J. Immunol.* 164: 6560-6565 (2000)). 수용체와 함께, C5a는 IC 질병의 발병기전에서 중요한 역할을 한다. C5a 및 C5aR의 억제제는 이들 질병을 치료하는 데 유용할 수 있다.

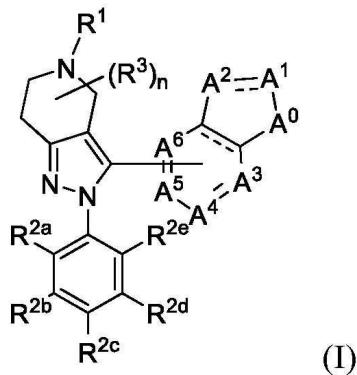
[0024] 관련 분야의 설명:

비-펩티드 기반 C5a 수용체 길항제는 래트에서 내독소성 쇼크를 치료(Strachan, A.J., et al., *J. of Immunol.* (2000), 164(12): 6560-6565)하고, 래트 모델에서 IBD를 치료(Woodruff, T.M., et al., *J. of Immunol.*, 2003, 171: 5514-5520)하는 데 효과적인 것으로 보고되었다. 비-펩티드 기반 C5a 수용체 조절제는 또한 Neurogen Corporation(예를 들어, WO2004/043925, WO2004/018460, WO2005/007087, WO03/082826, WO03/08828, WO02/49993, WO03/084524); Dompe S.P.A.(WO02/029187); The University of Queenland(WO2004/100975); 및 ChemoCentryx(WO2010/075257)에 의한 특허 문헌에 기재되어 있다.

[0026] C5a의 증가된 수준을 다수의 질병 및 장애, 특히 자가면역 및 염증성 질병 및 장애와 연관시키는 상당한 실험적 증거가 문헌에 존재한다. 따라서, 당 분야에서 증가된 수준의 아나필락시스독소 활성과 관련된 병원성 사건, 예를 들어, 화학주성을 억제하는 데 유용한 C5a 수용체(C5aR)의 새로운 작은 유기 분자 조절제, 예를 들어, 효능제, 바람직하게는 길항제, 부분적 효능제에 대한 요구가 남아 있다. 본 발명은 상기 요구 및 다른 요구를 충족 시킨다.

발명의 내용

[0027] 일 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0028]

[0029] 상기 식에서,

[0030] 고리 꼭지점 A⁰는 NH 또는 C(O)이고;

[0031] 고리 꼭지점 A¹ 및 A³ 각각은 독립적으로 N, NH, CH, C(O) 및 C(R⁴)로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0032] 고리 꼭지점 A², A⁵ 및 A⁶ 각각은 독립적으로 N, CH, 및 C(R⁴)로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0033] 고리 꼭지점 A⁴는 N, N(C₁₋₄ 알킬), CH, 및 C(R⁴)로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0034] A³, A⁴, A⁵ 및 A⁶ 중 2개 이하는 N이고;

[0035] 점선 결합 각각은 독립적으로 단일 또는 이중 결합이고;

- [0036] R^1 은 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴, $-C_{1-8}$ 알킬렌-헤테로아릴, $-C_{1-8}$ 알킬렌- C_{6-10} 아릴, C_{3-8} 사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, 및 $-CO_2R^{1a}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 헤테로사이클로알킬기는 고리 꼭지점으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 고리이고; 헤테로아릴기는 고리 꼭지점으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원 방향족 고리이고;
- [0037] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, C_{6-10} 아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬렌- C_{6-10} 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0038] R^1 은 1 내지 5개의 R^5 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0039] R^{2a} 및 R^{2e} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-S- C_{1-6} 알킬, CN, 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0040] R^{2b} , R^{2c} , 및 R^{2d} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-S- C_{1-6} 알킬, 시아노, 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0041] 각각의 R^3 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 및 하이드록실로 구성된 군으로부터 선택되고, 선택적으로 동일 탄소 원자 상의 2개의 R^3 기는 조합되어 옥소 (=O)를 형성하고;
- [0042] 각각의 R^4 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, 할로겐, 시아노, 하이드록실, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-S- C_{1-6} 알킬, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-CO_2R^{4a}$, $-COR^{4a}$, $-OC(O)NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}C(O)R^{4b}$, $-NR^{4a}C(O)_2R^{4b}$, 및 $-NR^{4a}-C(O)NR^{4a}R^{4b}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0043] 각각의 R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0044] 각각의 R^5 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 할로알콕시, C_{1-8} 하이드록시알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클로알킬, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로겐, OH, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, CN, $C(O)R^{5a}$, $-NR^{5b}C(O)R^{5a}$, $-CONR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-C_{1-8}$ 알킬렌- $NR^{5a}R^{5b}$, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-S- C_{1-6} 알킬, $-OC(O)NR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}C(O)_2R^{5b}$, $-NR^{5a}-C(O)NR^{5b}R^{5b}$ 및 CO_2R^{5a} 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 헤테로사이클로알킬기는 고리 꼭지점으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 고리이고;
- [0045] 각각의 R^{5a} 및 R^{5b} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, 동일 질소 원자에 부착되는 경우, R^{5a} 및 R^{5b} 는 질소 원자와 조합되어 고리 꼭지점으로서 N, O 또는 S로부터 선택되는 0 내지 1개의 추가 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 고리를 형성하고;
- [0046] 아래첨자 n은 0, 1, 2 또는 3이다.
- [0047] 본원에 제공된 화합물에 더하여, 본 발명은 이들 화합물 중 하나 이상을 함유하는 약학적 조성물뿐만 아니라 주로 C5a 신호전달 활성과 관련된 질병을 치료하기 위한 치료 방법에서 이들 화합물을 사용하기 위한 방법을 추가로 제공한다.
- [0048] 또 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 질병을 진단하는 방법을 제공한다. 이들 방법에서, 본원에 제공된 화합물은 표지된 형태로 대상체에 투여된 후, C5aR의 존재 또는 부재 및/또는 C5aR 수용체를 발현하는 세포의 국소화를 결정하기 위해 진단 영상화된다. 관련 양태에서, 질병을 진단하는 방법은 조직 또는 혈액 샘플과 본원에

제공된 바와 같은 표지된 화합물을 접촉시키고, 샘플에서 C5aR의 존재, 부재, 양 또는 국소화를 결정함으로써 수행된다.

도면의 간단한 설명

[0050] 해당사항 없음

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

약어 및 정의

[0051] 자체적으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 용어 "알킬"은 달리 언급되지 않는 한 지정된 탄소 원자 수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다(즉, C₁₋₈은 1 내지 8개의 탄소를 의미한다). 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다. 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 불포화 알킬기를 나타낸다. 유사하게, 용어 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 불포화 알킬기를 나타낸다. 상기 불포화 알킬기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 이소부테닐, 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로페닐, 3-부티닐, 및 더 고급의 동족체 및 이성질체를 포함한다. 용어 "사이클로알킬"은 지정된 수의 고리 원자(예를 들어, C₃₋₆사이클로알킬)를 갖고, 완전히 포화되거나, 고리 꼭지점 사이에 하나 이하의 이중 결합을 갖는 탄화수소 고리를 나타낸다. "사이클로알킬"은 또한, 예를 들어, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 등과 같은 바이사이클릭 및 폴리사이클릭 탄화수소 고리를 나타내는 것을 의미한다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 사이클로알킬기를 나타내며, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자(들)는 선택적으로 사차화된다. 헤테로사이클로알킬은 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 시스템일 수 있다. 헤테로사이클로알킬기의 비제한적인 예는 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리디논, 하이단토인, 디옥솔란, 프탈리미드, 피페리딘, 1,4-디옥산, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린-S-옥사이드, 티오모르폴린-S,S-옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 티오피란, 피론, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 퀴누클리딘 등을 포함한다. 헤테로사이클로알킬기는 고리 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다.

[0053] 자체적으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 용어 "알킬렌"은 -CH₂CH₂CH₂CH₂-로 예시되는 바와 같이 알칸으로부터 유래된 2가 라디칼을 의미한다. 전형적으로, 알킬(또는 알킬렌)기는 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 것이며, 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 기가 본 발명에서 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 단쇄 알킬 또는 알킬렌기이다. 유사하게, "알케닐렌" 및 "알키닐렌"은 각각 이중 또는 삼중 결합을 갖는 "알킬렌"의 불포화 형태를 나타낸다.

[0054] 자체적으로 또는 또 다른 용어와 조합하여 용어 "헤테로알킬"은 달리 언급되지 않는 한 언급된 수의 탄소 원자 및 O, N, Si 및 S로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자로 구성되는 안정적인 직쇄 또는 분지쇄, 또는 사이클릭 탄화수소 라디칼, 또는 이의 조합물을 의미하며, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 위치할 수 있다. 헤테로원자 Si는 알킬기가 분자의 나머지에 부착되는 위치를 포함하여 헤테로알킬기의 임의의 위치에 위치될 수 있다. 예로는 -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, 및 -CH=CH-N(CH₃)-CH₃를 포함한다. 예를 들어, -CH₂-NH-OCH₃ 및 -CH₂-O-Si(CH₃)₃와 같이 최대 2개의 헤테로원자가 연속적일 수 있다. 유사하게, 자체적으로 또는 또 다른 용어와 조합하여 용어 "헤테로알케닐" 및 "헤테로알키닐"은 달리 언급되지 않는 한 언급된 수의 탄소를 함유하고, O, N, Si 및 S로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 알케닐기 또는 알키닐기를 각각 의미하며, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 위치할 수 있다.

[0055] 자체적으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 용어 "헤테로알킬렌"은 -CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂- 및 -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂- , -O-CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH=C(H)CH₂-O-CH₂- 및 -S-CH₂-C≡C-에 의해 예시되는 바와 같이 헤테로알킬로부터 유

래된 포화되거나 불포화되거나 다중불포화된 2가 라디칼을 의미한다. 헤테로알킬렌기에 대해, 헤테로원자는 또한 사슬 말단 중 어느 하나 또는 둘 모두를 점유할 수 있다(예를 들어, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등).

[0056] 용어 "알콕시", "알킬아미노" 및 "알킬티오"(또는 티오알콕시)는 이들의 통상적인 의미로 사용되며, 각각 질소 원자, 아미노기 또는 황원자를 통해 분자의 나머지에 부착된 알킬기를 나타낸다. 추가로, 디알킬아미노기에 대해, 알킬 부분은 동일하거나 상이할 수 있고, 또한 각각이 부착되는 질소 원자와 함께 조합되어 3-7원 고리를 형성할 수 있다. 따라서, $-NR^aR^b$ 로 표현되는 기는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 아제티디닐 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0057] 용어 "하이드록시알킬"은 이의 통상적인 의미로 사용되며, 적어도 하나의 하이드록실기로 치환된 분지쇄 또는 직쇄 알킬기를 나타낸다. 하이드록실기는 알킬기 내의 임의의 위치에 있을 수 있다. 예를 들어, 용어 " C_{1-4} 하이드록실알킬"은 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 하이드록시이소프로필 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0058] 자체적으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 달리 언급되지 않는 한 플루오르, 염소, 브롬 또는 요도드 원자를 의미한다. 또한, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 " C_{1-4} 할로알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0059] 용어 "아릴"은 달리 언급되지 않는 한 함께 융합되거나 공유적으로 연결되는 단일 고리 또는 다수의 고리(최대 3개의 고리)일 수 있는 다중 불포화된 전형적으로 방향족인 탄화수소 기를 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 아릴기(또는 고리)를 나타내며, 여기서 질소 및 황원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자(들)은 선택적으로 사차화된다. 헤테로아릴기는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 아릴기의 비제한적인 예는 페닐, 나프тиль 및 바이페닐을 포함하는 반면, 헤테로아릴기의 비제한적인 예는 퍼리딜, 퍼리다지닐, 퍼라지닐, 퍼리미디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 벤조트리아지닐, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조페라졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조트리아지닐, 티에노페리디닐, 티에노페리미디닐, 퍼라졸로페리미디닐, 퍼롤로페리딜, 이미다조페리딘, 벤조티악솔릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 퍼라졸릴, 인다졸릴, 프테리디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 퍼롤릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐 등을 포함한다. 상기 언급된 아릴 및 헤테로아릴 고리 시스템 각각에 대한 치환기는 하기 기재되는 허용 가능한 치환기의 군으로부터 선택된다.

[0060] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라 비교적 무독성의 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가염은 순수하거나 적합한 비활성 용매 중에서 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 원하는 염기를 접촉시킴으로써 획득될 수 있다. 약학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유래되는 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 3가 망간, 2가 망간, 포타슘, 소듐, 아연 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유래되는 염은 일차, 이차 및 삼차 아민의 염을 포함하며, 치환된 아민, 사이클릭 아민, 천연 발생 아민 등, 예를 들어, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르풀린, 피페라진, 피페라дин, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성 작용기를 함유하는 경우, 산 부가염은 순수하거나 적합한 비활성 용매 중에서 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 원하는 산을 접촉시킴으로써 획득될 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 또는 인산 등과 같은 무기 산으로부터 유래된 염뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부тир산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠실폰산, p-톨릴실폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄실폰산 등과 같은 비교적 무독성의 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기 산의 염이 또한 포함된다(예를 들어, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19 참조). 본 발명의 특정한 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기 둘 모두를 함유한다.

[0061] 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 통상적인 방식으로 모 화합물을 분리시킴으로서 재생될 수 있다. 화합물의 모 형태는 극성 용매에서 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 있어서 다양한 염 형태와 상이하나, 그렇지 않으면 염은 본 발명의 목적상 화합물의 모 형태와 동등하다.

[0062] 염 형태에 더하여, 본 발명은 프로드러그 형태인 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 프로드러그는 생리학적 조건하에서 화학적 변화를 용이하게 겪어 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 또한, 프로드러그는 생체 외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드러그는 적합한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 저장소에 배치되는 경우 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.

[0063] 본 발명의 특정 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라 수화된 형태를 포함하는 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 용매화되지 않은 형태와 동등하며, 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명의 특정 화합물은 다중 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려되는 용도와 동등하며, 본 발명의 범위 내인 것으로 의도된다.

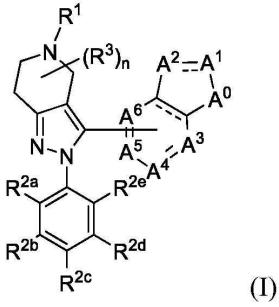
[0064] 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 가지며; 라세미체, 부분입체 이성질체, 기하 이성질체, 위치이성질체 및 개별적 이성질체(예를 들어, 개별 거울상 이성질체)가 모두 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물은 또한 상기 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에 비자연적 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위원소, 예를 들어, 삼중수소 (^3H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C)로 방사성 표지될 수 있다. 방사성이건 아니건 간에 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0065] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에 도시된 임의의 화학 구조에서 단일, 이중 또는 삼중 결합과 교차하는 물결선 "~~~"은 문자의 나머지에 결합된 단일, 이중 또는 삼중 결합의 부착점을 나타낸다.

구현예의 설명

화합물

[0068] 일 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0069]

[0070] 상기 식에서,

[0071] 고리 꼭지점 A^0 는 NH 또는 C(O) 이고;

[0072] 고리 꼭지점 A^1 및 A^3 각각은 독립적으로 N , NH , CH , C(O) 및 $\text{C(R}^4\text{)}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0073] 고리 꼭지점 A^2 , A^5 및 A^6 각각은 독립적으로 N , CH , 및 $\text{C(R}^4\text{)}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0074] 고리 꼭지점 A^4 는 N , $\text{N(C}_{1-4}\text{ 알킬)}$, CH , 및 $\text{C(R}^4\text{)}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0075] A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 중 2개 이하는 N 이고;

[0076] 점선 결합 각각은 독립적으로 단일 또는 이중 결합이고;

[0077] R^1 은 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬렌-헤테로아릴, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬렌- C_{6-10} 아릴, C_{3-8} 사이클로알킬, 4 내지 8원 헤테

로사이클로알킬, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, 및 $-CO_2R^{1a}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 헤테로사이클로알킬기는 고리 꼭지점으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 고리이고; 헤테로아릴기는 고리 꼭지점으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤�테로원자를 갖는 5 내지 10원 방향족 고리이고;

[0078] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, C_{6-10} 아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬렌- C_{6-10} 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0079] R^1 은 1 내지 5개의 R^5 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0080] R^{2a} 및 R^{2e} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-S- C_{1-6} 알킬, CN, 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0081] R^{2b} , R^{2c} , 및 R^{2d} 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-S- C_{1-6} 알킬, 시아노, 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0082] 각각의 R^3 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 및 하이드록실로 구성된 군으로부터 선택되고, 선택적으로 동일 탄소 원자 상의 2개의 R^3 기는 조합되어 옥소 (=O)를 형성하고;

[0083] 각각의 R^4 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, 할로겐, 시아노, 하이드록실, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-S- C_{1-6} 알킬, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, $-CO_2R^{4a}$, $-COR^{4a}$, $-OC(O)NR^{4a}R^{4b}$, $-NR^{4a}C(O)R^{4b}$, $-NR^{4a}C(O)_2R^{4b}$, 및 $-NR^{4a}-C(O)NR^{4a}R^{4b}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

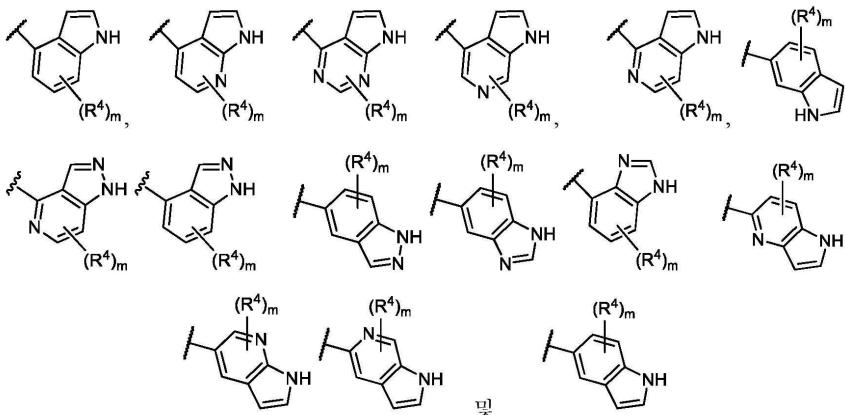
[0084] 각각의 R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0085] 각각의 R^5 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 할로알콕시, C_{1-8} 하이드록시알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클로알킬, $-C_{1-8}$ 알킬- C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로겐, OH, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, CN, $C(O)R^{5a}$, $-NR^{5b}C(O)R^{5a}$, $-CONR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-C_{1-8}$ 알킬렌- $NR^{5a}R^{5b}$, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $S-C_{1-6}$ 알킬, $-OC(O)NR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}C(O)_2R^{5b}$, $-NR^{5a}-C(O)NR^{5b}R^{5a}$ 및 $-CO_2R^{5a}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 헤테로사이클로알킬기는 고리 꼭지점으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 고리이고;

[0086] 각각의 R^{5a} 및 R^{5b} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, 동일 질소 원자에 부착되는 경우, R^{5a} 및 R^{5b} 는 질소 원자와 조합되어 고리 꼭지점으로서 N, O, 또는 S로부터 선택되는 0 내지 1개의 추가 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 고리를 형성하고;

[0087] 아래첨자 n은 0, 1, 2 또는 3이다.

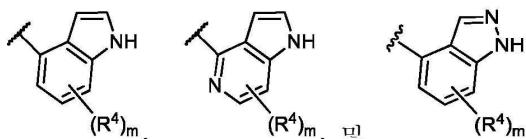
[0088] A^0 , A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 을 갖는 고리 부분에 초점을 맞추면, 일부 구현예에서, 고리 꼭지점으로서 A^0 , A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 을 갖는 고리 부분은 하기로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로아릴이고;



[0089]

[0090] 상기 식에서, m 은 0, 1, 2 또는 3이고; R^4 치환기는 바이사이클릭 헤테로아릴의 임의의 적합한 탄소 고리 꼭지점에 부착될 수 있다.

[0091] 일부 구현예에서, 고리 꼭지점으로서 A^0 , A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 를 갖는 고리 부분은 하기로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로아릴이고;



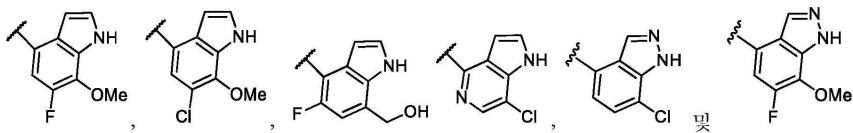
[0092]

[0093] 상기 식에서, m 은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0094] 일부 구현예에서, 각각의 R^4 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로겐, 시아노, 하이드록실, $-NH_2$, $-CONR^{4a}R^{4b}$, 및 $-CO_2R^{4a}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 R^{4a} 및 R^{4b} 는 상기 정의된 바와 같고, R^4 치환기는 바이사이클릭 헤테로아릴의 임의의 적합한 탄소 고리 꼭지점에 부착될 수 있다.

[0095] 당업자는 A^0 , A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 를 갖는 고리 부분의 특정 탄소 원자가 R^4 로 치환될 수 없음을 인지할 것이다. 예를 들어, 바이사이클릭 헤테로아릴 모이어티(즉, A^0 , A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 를 갖는 고리 부분)를 분자의 나머지에 연결시키는 탄소 원자 및 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴 모이어티 내의 둘 모두의 고리 시스템의 일원인 탄소 원자(즉, 벤젠 및 5원 고리 시스템 둘 모두 내의 고리 꼭지점인 2개의 탄소 원자)는 R^4 로 치환될 수 없는데, 이는 추가 치환기가 이들 탄소 원자의 원자가를 초과할 것이기 때문이다.

[0096] 일부 구현예에서, 고리 꼭지점으로서 A^0 , A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 를 갖는 고리 부분은 하기로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로아릴이다:

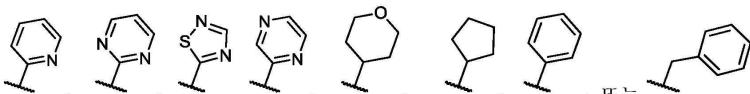


[0097]

[0098] R^1 및 선택적 치환기(들)로 돌아가서, 일부 구현예에서, R^1 은 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴, $-C_{1-6}$ 알킬렌-헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬렌- C_{6-10} 아릴, 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-8} 알킬, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, 및 $-CO_2R^{1a}$ 로, 여기서 R^{1a} 및 R^{1b} 및 헤테로사이클로알킬은 상기 정의된 바와 같고; 헤테로아릴기는 고리 꼭지점으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 방향족 고리이고, R^1 은 1 내지 3개의 R^5 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0099] 일부 구현예에서, R^1 또는 R^5 의 헤테로사이클로알킬기는 고리 꼭지점으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 또는 R^5 의 헤테로아릴기는 고리 꼭지점으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 방향족 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 의 C_{6-10} 아릴기는 폐닐이다.

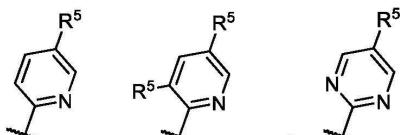
[0100] 일부 구현예에서, R^1 은 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 티아디아졸릴, 폐닐, 벤질, 사이클로펜틸, 테트라하이드로 피라닐, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-CO_2R^{1a}$, 또는 C_{1-8} 알킬이고, 여기서 R^{1a} 및 R^{1b} 는 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같고, R^1 은 1 내지 3개의 R^5 치환기로 선택적으로 치환된다.



[0101] 일부 구현예에서, R^1 은 , , , , , , , 또는 이고, 이를 각각은 1 내지 3개의 R^5 치환기로 선택적으로 치환된다.



[0102] 일부 구현예에서, R^1 은 또는 이고, 이를 각각은 1 또는 2개의 R^5 치환기로 선택적으로 치환된다.



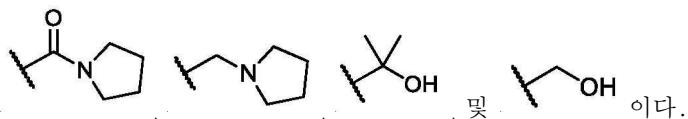
[0103] 일부 구현예에서, R^1 은 , , 또는 이다.

[0104] R^1 의 기재된 구현예 각각에서, R^5 는 상기 정의된 바와 같을 수 있거나, 하기와 같이 추가로 정의되는 바와 같을 수 있다.

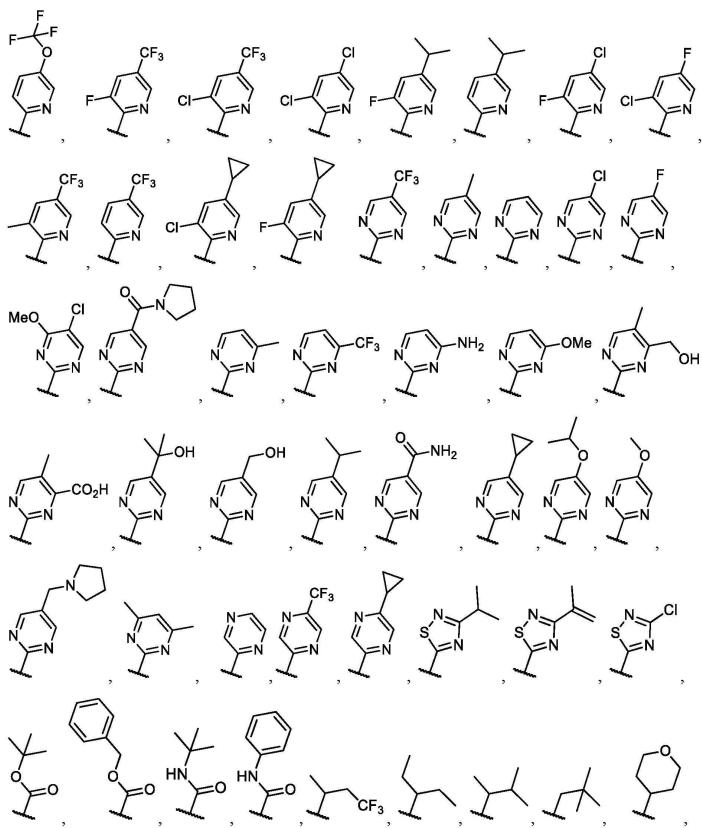
[0105] 일부 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 할로알콕시, C_{1-8} 하이드록시 알킬, $-C_{1-8}$ 알킬-헤테로사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 할로겐, $-CONR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, 또는 $-C_{1-8}$ 알킬렌- $NR^{5a}R^{5b}$ 이고, 각각의 R^{5a} 및 R^{5b} 는 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, 동일 질소 원자에 부착되는 경우 질소 원자와 조합되어 5 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 헤테로사이클로알킬기는 고리 꼭지점으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 고리이다.

[0106] 일부 구현예에서, R^5 는 할로겐, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, 및 $-CO_2R^{5a}$ 이고, 여기서 R^{5a} 및 R^{5b} 는 상기 정의(화학식 I 참조)된 바와 같다.

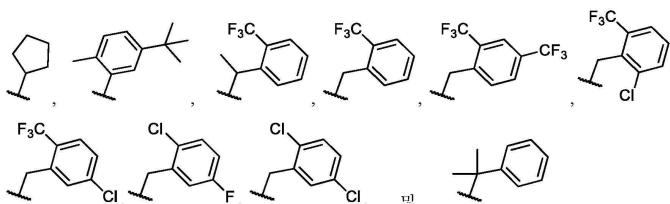
[0107] 일부 구현예에서, R^5 는 사이클로프로필, 이소프로필, 이소프로필옥시, OMe , Me , Cl , F , $-CONH_2$, $-CF_3$, $-O-CF_3$,



[0108] 일부 구현 예에서, R^1 은 하기와 같다:



[0109]



[0110]

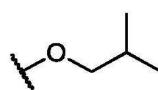
일부 구현예에서 R^1 은 이다

[0111]

화학식 I 및 치환기 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} 및 R^{2e} 로 돌아가서, 일부 구현예에서, R^{2a} 및 R^{2e} 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, 또는 할로겐이다. 일부 구현예에서, R^{2b} , R^{2c} 및 R^{2d} 는 독립적으로 H , C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 또는 할로겐이다.

[0113]

일부 구현 예에서, R^{2b} , R^{2c} 및 R^{2d} 는 각각 H 이다.



[01143]

위에 구현예에서 R^{2a} 및 R^{2e} 는 각각 돌립적으로 Me, Et, F, Cl, OMe, OCF₃, 및

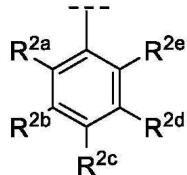
59.1.1.53

이부 구현 예에서 R^{2a} 및 R^{2e} 는 각각 돋тир점으로 $C_{1,a}$ 암키 또는 $C_{1,e}$ 학로 암키이다.

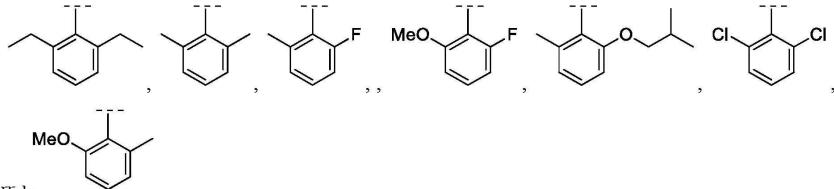
53.1.1.63

일부 구현 예에서 R^{2a} 및 R^{2e} 는 각각 돋립적으로 베티 또는 에티이다. 일부 구현 예에서 R^{2a} 및 R^{2e} 는 둘 모두 베티

틸이거나 둘 모두 에틸이다.



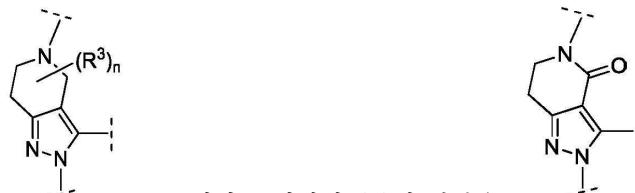
[0117] 일부 구현예에서, 로 표현되는 화학식 I의 부분은 하기와 같다:



[0118] 또는

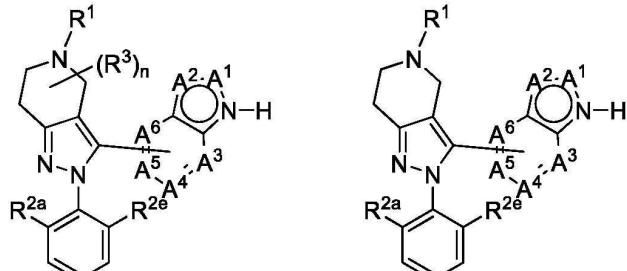
[0119] 화학식 I의 각각의 R³는, 일부 구현예에서, 독립적으로 C₁₋₄ 알킬이거나, 2개의 R³ 기가 동일 탄소 원자 상에 존재하는 경우, 이들은 조합되어 옥소 (=O)를 형성한다.

[0120] 일부 구현예에서, R³의 아래첨자 n은 0이다. 일부 구현예에서, n은 2이고, 2개의 R³기는 동일 탄소 원자 상에 존재하고, 조합되어 옥소 (=O)를 형성한다.



[0121] 일부 구현예에서, 로 표현되는 화학식 (I)의 부분은 이다.

[0122] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 (Ia) 또는 (Ib)로 표현된다:



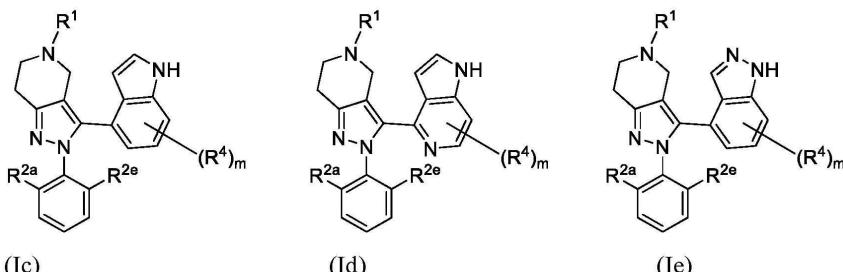
(Ia)

(Ib)

[0124] 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (Ia)로 표현되는 구현예에서, R¹, R³, n, R^{2a}, R^{2e}, 및 고리 꼭지점으로서 A¹, A², A³, A⁴, A⁵ 및 A⁶를 갖는 고리 부분은 화학식 (I)에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0125] 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (Ib)로 표현되는 구현예에서, R¹, R^{2a}, R^{2e}, 및 고리 꼭지점으로서 A¹, A², A³, A⁴, A⁵ 및 A⁶를 갖는 고리 부분은 화학식 (I)에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0126] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (Ic), (Id), 또는 (Ie)로 표현된다:

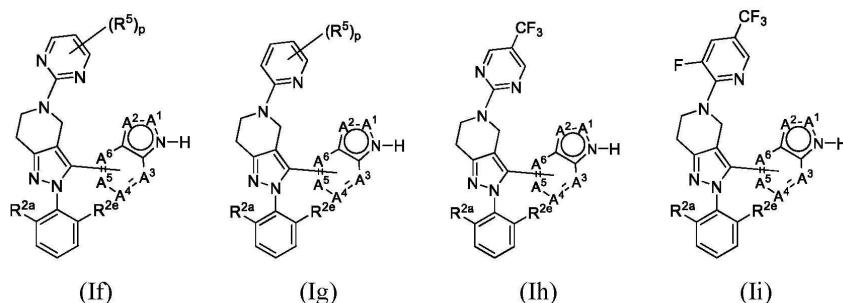


[0127]

[0128] 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (Ic), (Id) 또는 (Ie)로 표현되는 구현예에서, R^1 , R^4 , m , R^{2a} , 및 R^{2e} 는 화학식 (I)에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0129]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (If), (Ig), (Ih), 또는 (Ii)로 표현된다:

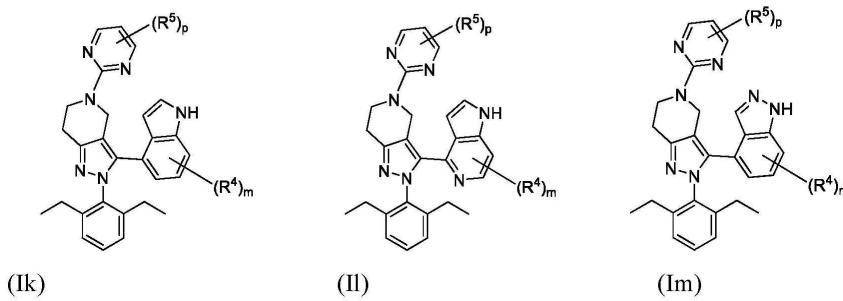


[0130]

[0131] 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (If), (Ig), (Ih) 또는 (Ii)로 표현되는 구현예에서, 고리 꼭지점으로서 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 를 갖는 고리 부분, R^{2a} , R^{2e} , 및 R^5 는 화학식 (I)에 대해 상기 정의된 바와 같고, p는 0, 1 또는 2이다.

[0132]

일부 구현 예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (Ik), (II), 또는 (Im)으로 표현된다:



[0133]

[0134]

[0135]

[0136]

[0137]

[0138]

화학식 (I)의 화합물이 화학식 (I_k), (II_l) 또는 (Im)으로 표현되는 구현예에서, R^4 , m , 및 R^5 는 화학식 (I)에 대해 상기 정의된 바와 같고, p 는 0, 1 또는 2이다.

화학식 (Ik), (Il), 및 (Im)의 일부 구현예에서,

p 는 1 또는 2이고;

m 은 1 또는 2이고;

각각의 R⁵는 독립적으로 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 알콕시, C₁₋₈ 할로알킬, C₁₋₈ 할로알콕시, C₁₋₈ 하이드록시알킬, -C₁₋₈ 알킬-헵테로사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 할로겐, -CONR^{5a}R^{5b}, -NR^{5a}R^{5b}, 및 -C₁₋₈ 알킬렌-NR^{5a}R^{5b}이고, 여기서 각각의 R^{5a} 및 R^{5b}는 수소 및 C₁₋₄ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나, 동일 질소 원자에 부착되는 경우 질소 원자와 조합되어 5 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 헵테로사이클로알킬기는 고리 꼭지점으로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헵테로원자를 갖는 4 내지 6원 고리이고;

- [0139] 각각의 R⁴는 독립적으로 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₆ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 할로알킬, 할로겐, 시아노, 하이드록실, -NH₂, -CONR^{4a}R^{4b}, 및 -CO₂R^{4a}이고, 여기서 R^{4a} 및 R^{4b}는 상기 정의된 바와 같다.
- [0140] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 섹션에 기재된 화합물이다.
- [0141] **화합물의 제조**
- [0142] 본 발명의 특정 화합물은 본 문서의 실시예 섹션에 기재된 방법론에 따라 제조될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 제조에서 유용한 특정한 중간체 화합물의 합성이 또한 기재된다.
- [0143] **약학적 조성물**
- [0144] 상기 제공된 화합물에 더하여, 인간 및 동물에서 C5a 활성을 조절하기 위한 조성물은 전형적으로 약학적 담체 또는 희석제를 함유할 것이다.
- [0145] 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 특정량의 특정 성분을 포함하는 생성물뿐만 아니라 특정량의 특정 성분의 조합으로부터 직접적 또는 간접적으로 발생하는 임의의 생성물을 포함하도록 의도된다. "약학적으로 허용되는"은 담체, 희석제 또는 부형제가 제형의 다른 성분과 상용되어야 하며, 이의 수용자에게 유해하지 않아야 함을 의미한다.
- [0146] 본 발명의 화합물의 투여를 위한 약학적 조성물은 편리하게는 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며, 약학 및 약물 전달 분야에 널리 공지된 방법 중 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 약학적 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 나누어진 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 친밀하게 회합시킨 후, 필요시, 생성물을 원하는 제형으로 성형시킴으로써 제조된다. 약학적 조성물에서, 활성 대상 화합물은 질병의 과정 또는 상태에 대해 원하는 효과를 발생시키기에 충분한 양으로 포함된다.
- [0147] 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물은 경구 사용에 적합한 형태, 예를 들어, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 혼탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼 및 미국 특허 출원 2002-0012680호에 기재된 바와 같은 자가 에멀젼화, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽, 엘릭서, 용액, 협죽 패치, 경구용 젤, 씹는 검, 씹을 수 있는 정제, 밤포성 분말 및 밤포성 정제일 수 있다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 약학적 조성물의 제조를 위한 당 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 상기 조성물은 약학적으로 세련되고 풍미가 좋은 제제를 제공하기 위해 감미제, 착향제, 착색제, 항산화제 및 보존제로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 무독성의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합하여 함유한다. 이들 부형제는, 예를 들어, 비활성 희석제, 예를 들어, 셀룰로스, 실리콘 디옥사이드, 알루미늄 옥사이드, 칼슘 카르보네이트, 소듐 카르보네이트, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 칼슘 포스페이트 또는 소듐 포스페이트; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, PVP, 셀룰로스, PEG, 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탤크일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 이들은 위장관에서의 붕해 및 흡수를 자연시킴으로써 더 긴 기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공하기 위한 공지된 기술에 의해 장용성으로 또는 달리 코팅될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 이용될 수 있다. 이들은 또한 조절 방출을 위한 삼투 치료 정제를 형성시키기 위해 미국 특허 번호 4,256,108호; 4,166,452호; 및 4,265,874호에 기재된 기술에 의해 코팅될 수 있다.
- [0148] 경구 사용을 위한 제형은 또한 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예를 들어, 칼슘 카르보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다. 추가로, 에멀젼은 오일과 같은 비-수 혼화성 성분으로 제조될 수 있고, 모노-디글리세라이드, PEG 에스테르 등과 같은 계면활성제로 안정화될 수 있다.
- [0149] 수성 혼탁액은 활성 물질을 수성 혼탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 함유한다. 상기 부형제는 혼탁제, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐-페롤리돈, 검 트래거캔쓰 및 검 아카시아이고; 분산제 또는 습윤제는 천연 발생 포스파티드, 예를 들어, 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시-에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세타놀, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분적 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노

올레아이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분적 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레아이트일 수 있다. 수성 혼탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸, 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 착향제, 및 하나 이상의 감미제, 예를 들어, 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0150] 유성 혼탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예를 들어, 땅콩유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛 오일, 또는 미네랄 오일, 예를 들어, 액체 파라핀에 혼탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 유성 혼탁액은 중점제, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 상기 제시된 것과 같은 감미제, 및 착향제는 풍미가 좋은 경구 제제를 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0151] 물의 첨가에 의한 수성 혼탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 혼탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합하여 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제는 상기 이미 언급된 것들로 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어, 감미제, 착향제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0152] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 수중유 에멀젼의 형태일 수 있다. 오일상은 식물성 오일, 예를 들어, 올리브유 또는 땅콩유, 또는 미네랄 오일, 예를 들어, 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연 발생 검, 예를 들어, 검 아카시아 또는 검 트래거캔스, 천연 발생 포스파티드, 예를 들어, 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노올레아이트, 및 상기 부분적 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레아이트일 수 있다. 에멀젼은 또한 감미제 및 착향제를 함유할 수 있다.

[0153] 시럽 및 엘릭서는 감미제, 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제형화될 수 있다. 상기 제형은 또한 완화제, 보존제 및 착향제 및 착색제를 함유할 수 있다. 경구 용액은, 예를 들어, 사이클로텍스트린, PEG 및 계면활성제와 조합하여 제조될 수 있다.

[0154] 약학적 조성물은 멸균 주사용 수성 또는 유성 혼탁액의 형태일 수 있다. 이러한 혼탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 회석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 혼탁액, 예를 들어, 1,3-부탄 디올 중 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용되는 비허클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 용매 또는 혼탁 매질로서 통상적으로 이용된다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 블랜드 고정유가 이용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에서 사용된다.

[0155] 본 발명의 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약물을 상온에서 고체이나 직장 온도에서 액체이고, 이에 따라 직장에서 용해되어 약물을 방출할 적합한 비-자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 상기 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한, 화합물은 용액 또는 연고에 의한 안구 전달을 통해 투여될 수 있다. 또한 추가로, 본 발명의 화합물의 경피 전달은 이온 영동 패치 등에 의해 달성될 수 있다. 국소 사용을 위해, 본 발명의 화합물을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 혼탁액 등이 이용된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 국소 적용은 또한 구강 세척액 및 가글의 사용을 포함하는 것을 의미한다.

[0156] 본 발명의 화합물은 또한 표적화 가능한 약물 담체로서 적합한 중합체인 담체와 커플링될 수 있다. 상기 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시-프로필-메타크릴아미드-페놀, 폴리하이드록시에틸-아스파르트아미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리리신을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 약물의 조절된 방출을 달성하는 데 유용한 생물분해성 중합체의 부류인 담체, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산 및 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교된 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다. 중합체 및 반투과성 중합체 매트릭스는 벨브, 스텐트, 관류, 보철 등과 같은 성형품으로 형성될 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 스텐트 또는 스텐트-이식 장치로서 형성되는 중합체 또는 반투과성 중합체 매트릭스에 커플링된다.

[0157] 본 발명의 개시의 약학적 조성물은 하나 이상의 추가 치료제와 함께 제형화될 수 있다. 하나 이상의 추가 치료제는 코르티코스테로이드, 스테로이드, 면역억제제 또는 CD20 억제제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 오비누투주맙(obinutuzumab), 리툭시맙(rituximab), 오크렐리주맙(ocrelizumab), 사이클

로포스파미드(cyclophosphamide), 프레드니손(prednisone), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 하이드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 틱소코르톨 피발레이트(tixocortol pivalate), 프레드니솔론(prednisolone), 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론 아세토니드(triamcinolone acetonide), 트리암시놀론 알콜, 모메타손(mometasone), 암시노니드(amcinonide), 부데소니드(budesonide), 데소니드(desonide), 플루오시노니드(fluocinonide), 플루오시놀론 아세토니드(fluocinolone acetonide), 할시노니드(halcinonide), 베타메타손(betamethasone), 베타메타손 소듐 포스페이트, 덱사메타손(dexamethasone), 덱사메타손 소듐 포스페이트, 플루오코르톨론(fluocortolone), 하이드로코르티손-17-발러레이트, 할로메타손(halometasone), 알클로메타손 디프로피오네이트(alclometasone dipropionate), 베클로메타손(beclomethasone), 베타메타손 발러레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 프레드니카르베이트(prednicarbate), 클로베타손-17-부티레이트(clobetasone-17-butyrate), 클로베타솔-17-프로피오네이트(clobetasol-17-propionate), 플루오코르톨론 피발레이트, 플루프레드니덴 아세테이트(fluprednidene acetate), 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-아세포네이트(hydrocortisone-17-acetonate), 하이드로코르티손-17-부티프레이트(hydrocortisone-17-buteprate), 시클레소니드(ciclesonide) 및 프레드니카르베이트(prednicarbate)를 포함한다. 조합 요법의 추가 논의는 본 출원의 "사용 방법" 섹션에 포함된다.

사용 방법

[0158] 본 발명의 화합물은 시험관 내 및 생체 내 둘 모두의 다양한 상황에서 C5a 수용체의 효능제, (바람직하게는) 길항제, 부분적 효능제, 역 효능제로 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 시험관 내 또는 생체 내에서 C5a 수용체에 대한 C5a 수용체 리간드(예를 들어, C5a)의 결합을 억제하는 데 사용될 수 있는 C5aR 길항제이다. 일반적으로, 상기 방법은 수용액 중 C5a 수용체 리간드의 존재하에서 및 C5a 수용체에 대한 리간드의 결합에 달리 적합한 조건하에서 C5a 수용체와 충분한 양의 하나 이상의 본원에 제공된 바와 같은 C5a 수용체 조절제를 접촉시키는 단계를 포함한다. C5a 수용체는 혼탁액(예를 들어, 분리된 막 또는 세포 제제), 배양되거나 분리된 세포, 또는 조직 또는 기관에 존재할 수 있다.

[0159] [0160] 바람직하게는, 수용체와 접촉되는 C5a 수용체 조절제의 양은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 방사성리간드 결합 검정, 칼슘 동원 검정, 또는 화학주성 검정을 이용하여 측정시 시험관 내에서 C5a 수용체에 대한 C5a 결합을 억제하기에 충분해야 한다.

[0161] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 C5a 조절제는, 예를 들어, 수용체에 대한 조절제(들)의 결합에 적합한 조건하에서 본 발명의 하나 이상의 화합물(들)과 C5a 수용체를 접촉(시험관 내 또는 생체 내)시킴으로써 C5a 수용체의 신호전달 활성을 조절하고, 바람직하게는 억제하는 데 사용된다. 수용체는 용액 또는 혼탁액, 배양되거나 분리된 세포 제제 또는 환자 내에 존재할 수 있다. 신호전달 활성의 임의의 조절은 칼슘 이온 칼슘 동원에 대한 효과를 검출하거나, C5a 수용체-매개 세포 화학주성에 대한 효과를 검출함으로써 평가될 수 있다. 일반적으로, 유효량의 C5a 조절제(들)은 칼슘 동원 검정 내에서 시험관 내에서 C5a 수용체 신호전달 활성 또는 이동 검정 내에서 C5a 수용체-매개 세포 화학주성을 조절하기에 충분한 양이다.

[0162] 본 발명의 화합물이 시험관 내 화학주성 검정에서 C5a 수용체-매개 세포 화학주성, 바람직하게는 백혈구(예를 들어, 호중구) 화학주성을 억제하는 데 사용되는 경우, 상기 방법은 백혈구(특히, 영장류 백혈구, 특히 인간 백혈구)와 본 발명의 하나 이상의 화합물을 접촉시키는 것을 포함한다. 바람직하게는, 농도는 시험관 내 화학주성 검정에서 백혈구의 화학주성을 억제하는 데 충분하여, 대조군 검정에서 관찰된 화학주성의 수준은 본 발명의 화합물이 첨가된 검정에서 관찰된 수준보다 상기 기재된 바와 같이 유의하게 더 높다.

[0163] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 C5a 수용체 조절에 반응성인 질환으로 고통받는 환자를 치료하는 데 추가로 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질병-변형 치료 및 증상 치료 둘 모두를 포함하며, 이 중 어느 쪽이든 예방적(즉, 증상의 발생 전, 증상을 예방하거나, 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키기 위함)이거나 치료적(즉, 증상의 발생 후, 증상의 중증도 및/또는 기간을 감소시키기 위함)일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, C5a 수용체 활성의 조절이 C5a 수용체의 부적절한 활성의 감소를 발생시키는 경우 질환은 "C5a 수용체 조절에 반응성"인 것으로 간주된다. 본원에서 사용되는 용어 "환자"는 본원에 기재된 바와 같이 투여되는 영장류(특히, 인간), 길들여진 반려 동물(예를 들어, 개, 고양이, 말 등) 및 가축(예를 들어, 소, 돼지, 양 등)을 포함한다.

[0164] C5a 조절에 의해 치료될 수 있는 질환:

[0165] 자가면역 장애-- 예를 들어, 류마티스 관절염, 전신홍반루푸스, 길랑-바레 증후군, 췌장염, 루푸스 신장염, 루

푸스 사구체신염, 건선, 크론병, 혈관염, 과민성 대장 증후군, 피부근육염, 다발경화증, 기관지천식, 고밀도침착병, 천포창, 유사천포창, 피부경화증, 중증근무력증, 자가면역용혈 및 혈소판감소 상태, 굿파스쳐 증후군(및 관련 사구체신염 및 폐 출혈), C3-사구체병증, C3-사구체신염, 막증식 사구체신염, 가와사키병, IgG 신장병증, 면역혈관염, 조직 이식 거부, 이식편대숙주병, 이식 장기의 초급성 거부 등.

[0166] 엽증 장애 및 관련 질환-- 예를 들어, 호중구감소증, 패혈증, 패혈 쇼크, 알츠하이머병, 다발경화증, 중성구증 가증, 뇌졸중, 염증성 장 질병(IBD), 중증 화상, 폐 손상 및 허혈-재관류 손상과 관련된 염증, 골관절염, 뿐만 아니라 급성(성인) 호흡 곤란 증후군(ARDS), 만성폐쇄폐병(COPD), 전신 염증 반응 증후군(SIRS), 아토피 피부염, 건선, 만성 두드러기 및 다중 기관 기능이상 증후군(MODS), 용혈 요독 증후군, 비정형 용혈 요독 증후군(aHUS). 인슐린-의존성 당뇨병(당뇨망막병증을 포함함), 루푸스 신장염, 헤이만 신장염(Heyman nephritis), 막성 신장염 및 다른 형태의 사구체신염, 접촉 민감성 반응, 및 예를 들어, 혈액의 체외 순환 동안(예를 들어, 혈액투석 동안 또는, 예를 들어, 관상동맥 우회술 이식 또는 심장 판막 교체와 같은 혈관 수술과 관련된 심폐 기계를 통해), 또는 다른 인공 혈관 또는 용기 표면(예를 들어, 심실 보조 장치, 인공 심장 기계, 수혈 관류, 혈액 저장 백, 혈장분리교환술, 혈소판성분채집술 등)과의 접촉과 관련하여 발생하는 바와 같은 보체 활성화를 야기시킬 수 있는 인공 표면과 혈액의 접촉으로부터 발생하는 염증과 관련된 병리학적 후유증이 또한 포함된다. 허혈/재관류 손상, 예를 들어, 고령 장기 이식을 포함하는 이식으로부터 발생하는 것, 및 허혈 재관류 손상, 허혈결장염 및 심장허혈과 같은 증후군과 관련된 질병이 또한 포함된다. 본 발명의 화합물은 또한 연령-관련 황반변성의 치료에 유용할 수 있다(Hageman et al, P.N.A.S. 102: 7227-7232, 2005).

[0167] 심혈관 및 뇌혈관 장애-- 예를 들어, 심근 경색, 관상동맥 혈전증, 혈관 폐색, 수술 후 혈관 재협착, 죽상경화증, 외상성 중추신경계 손상, 및 허혈성 심장병. 일 구현예에서, 유효량의 본 발명의 화합물은 심근 경색 또는 혈전증의 위험을 감소시키기 위해 심근 경색 또는 혈전증에 대한 위험이 있는 환자(즉, 심근 경색 또는 혈전증에 대한 하나 이상의 인지된 위험 인자, 비제한적인 예로, 비만, 흡연, 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 심근 경색 또는 혈전증의 과거 또는 유전력을 갖는 환자)에 투여될 수 있다.

[0168] 종양학적 질병 또는 장애-- 예를 들어, 흑색종, 폐암, 림프종, 육종, 암종, 섬유육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 혈관육종, 림프관육종, 윤활막종, 중피종, 수막종, 백혈병, 림프종, 평활근육종, 횡문근육종, 편평세포암종, 기저세포 암종, 샘암종, 유두암종, 낭샘암종, 기관지원성 암종, 신장세포 암종, 간세포 암종, 이행세포암종, 융모막암종, 고환종, 배아암종, 월름즈 종양, 다형선종, 간세포 유두종, 신세관 샘종, 낭샘종, 유두종, 샘종, 평활근종, 횡문근종, 혈관종, 림프관종, 골종, 연골종, 지방종 및 섬유종.

[0169] 혈관염의 질병 - 혈관염 질병은 혈관의 염증을 특징으로 한다. 백혈구의 침윤은 혈관벽의 파괴를 발생시키고, 보체 경로는 백혈구 이동 개시뿐만 아니라 염증 부위에서 나타나는 결과적인 손상에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다(Vasculitis, Second Edition, Edited by Ball and Bridges, Oxford University Press, pp 47-53, 2008). 본 발명에서 제공되는 화합물은 혈구파괴양 혈관염, 항-호중구 세포질 항체(ANCA) 관련 혈관염, 면역혈관염, 베게너 육아종증, 현미경다발혈관염, 쳐르그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 헤노흐-쇤라이자색반(Henoch-Schonlein purpura), 결절다발동맥염, 급속 진행 사구체신염(RPGN), 한랭글로불린혈증, 거세포동맥염(GCA), 베체트병 및 다카야스 동맥염(TAK)을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0170] HIV 감염 및 AIDS -- 본원에 제공된 C5a 수용체 조절제는 HIV 감염을 억제하거나, AIDS 진행을 지연시키거나, 증상 또는 HIV 감염 및 AIDS의 중증도를 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0171] 신경변성 장애 및 관련 질병-- 추가의 양태 내에서, 본원에 제공된 C5a 길항제는 알츠하이머병, 다발경화증, 및 심폐우회술 수술 및 관련 시술과 관련된 인지 기능 저하를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0172] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 패혈증(및 관련 장애), COPD, 류마티스 관절염, 루푸스 신장염 및 다발경화증으로 구성된 군으로부터 선택되는 질병의 치료에 사용될 수 있다.

[0173] 본원에 제공된 치료 방법은 일반적으로 유효량의 본원에 제공된 하나 이상의 화합물을 환자에 투여하는 것을 포함한다. 적합한 환자는 본원에서 확인되는 장애 또는 질병으로 고통받거나 이에 민감한(즉, 예방적 치료) 환자를 포함한다. 본원에 기재된 바와 같은 치료를 위한 전형적인 환자는 포유동물, 특히 영장류, 특히 인간을 포함한다. 다른 적합한 환자는 길들여진 반려 동물, 예를 들어, 개, 고양이, 말 등, 또는 가축 동물, 예를 들어, 소, 돼지, 양 등을 포함한다.

[0174] 일반적으로, 본원에 제공된 치료 방법은 유효량의 본원에 제공된 하나 이상의 화합물을 환자에 투여하는 것을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 화합물(들)은 바람직하게는 경구적 또는 국소적으로 환자(예를

들어, 인간)에게 투여된다. 유효량은 C5a 수용체 활성을 조절하기에 충분한 양 및/또는 환자에 의해 제시된 증상을 감소시키거나 완화시키기에 충분한 양일 수 있다. 바람직하게는, 투여되는 양은 시험관 내에서 백혈구(예를 들어, 호중구) 화학주성을 검출 가능하게 억제하기에 충분히 높은 화합물(또는 화합물이 프로드러그인 경우, 이의 활성 대사물)의 혈장 농도를 발생시키기에 충분하다. 치료 요법은 사용되는 화합물 및 치료되는 특정 질환에 따라 달라질 수 있으며, 대부분의 장애에 대해, 1일 4회 이하의 투여 빈도가 바람직하다. 일반적으로, 1일 2회 투여 요법이 더욱 바람직하며, 1일 1회 투여가 특히 바람직하다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준 및 치료 요법은 이용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 조합(즉, 환자에게 투여되는 다른 약물) 및 치료를 받고 있는 특정 질병의 중증도뿐만 아니라 처방 의사의 판단을 포함하는 다양한 요인에 좌우될 것이다. 일반적으로, 효과적인 요법을 제공하기에 충분한 최소 용량의 사용이 바람직하다. 환자는 일반적으로 치료되거나 예방되는 질환에 대해 적합한 의학적 또는 수의학적 기준을 이용하여 치료 효과에 대해 모니터링될 수 있다.

[0175]

하루에 체중 킬로그램 당 대략 약 0.1 mg 내지 약 140 mg의 투여량 수준이 병원성 C5a 활성을 수반하는 질환의 치료 또는 예방에 유용하다(하루에 인간 환자 당 약 0.5 mg 내지 약 7 g). 단일 투여 형태를 생성시키기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 투여 단위 형태는 일반적으로 약 1 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유할 것이다. 경구, 경피, 정맥내 또는 피하 투여되는 화합물에 대해, 5 ng(나노그램)/mL-10 µg(마이크로그램)/mL 혈청의 혈청 농도를 달성하기 위해 충분한 양의 화합물이 투여되는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 20 ng-1 µg/ml 혈청의 혈청 농도를 달성하기에 충분한 화합물이 투여되어야 하고, 가장 바람직하게는 50 ng/ml-200 ng/ml 혈청의 혈청 농도를 달성하기에 충분한 화합물이 투여되어야 한다. (관절염 치료를 위해) 윤활막으로의 직접 주사를 위해, 대략 1 마이크로몰의 국소 농도를 달성하기 위해 충분한 화합물이 투여되어야 한다.

[0176]

투여 빈도는 또한 사용되는 화합물 및 치료되는 특정 질병에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 대부분의 장애의 치료를 위해, 하루에 4회, 하루에 3회, 또는 그 미만의 투여 요법이 바람직하고, 하루에 1회 또는 하루에 2회의 투여 요법이 특히 바람직하다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준은 이용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 및 배설 속도, 약물 조합(즉, 환자에게 투여되는 다른 약물), 치료를 받고 있는 특정 질병의 중증도를 포함하는 다양한 요인, 및 처방 의사의 판단을 포함하는 다른 요인에 좌우될 것이다.

[0177]

조합 요법

[0178]

본원에 개시된 화합물은 본 발명의 화합물 및 조성물이 유용한 질병 또는 질환의 치료, 예방, 억제 또는 개선에 사용되는 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가 치료제는 본 발명의 화합물 또는 조성물과 동시에 순차적으로 경로 및 이에 대해 일반적으로 사용되는 양으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 조성물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물 또는 조성물에 더하여 상기 다른 약물을 함유하는 약학적 조성물이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 화합물 또는 조성물에 더하여 하나 이상의 다른 활성 성분 또는 치료제를 또한 함유하는 것을 포함한다.

[0179]

개별적으로 또는 동일한 약학적 조성물 내에서 투여되는 본 발명의 화합물 또는 조성물과 조합될 수 있는 하나 이상의 추가 치료제의 예는 (a) VLA-4 길항제, (b) 스테로이드 및 코르티코스테로이드, 예를 들어, 베클로메타손(beclomethasone), 베타메타손(betamethasone)(베타메타손 소듐 포스페이트, 베타메타손 밸러레이트, 베타메타손 디프로페오네이트를 포함함), 프레드니손(prednisone), 프레니솔론(prenisolone), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 모메타손(mometasone), 덱사메타손(dexamethasone)(덱사메타손 소듐 포스페이트를 포함함), 플루티카손(fluticasone), 코르티손(cortisone)(코르티손 아세테이트를 포함함), 하이드로코르티손(hydrocortisone)(하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손-17-밸러레이트, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-아세포네이트(aceponate), 하이드로코르티손-17-부테프레이트(buteprate)를 포함함), 부데소니드(budesonide), 테소니드(desonide), 플루오시노니드(fluocinonide)(플루오시놀론 아세토니드(fluocinolone acetonide)를 포함함), 트리암시놀론(triamcinolone)(트리암시놀론 아세토니드 및 트리암시놀론 알콜을 포함함), 틱소코르톨(tixocortal)(틱소코르톨 피발레이트를 포함함), 플루오코르톨론(fluocortolone)(플루오코르톨론 카프로에이트 및 플루오코르톨론 피발레이트를 포함함), 암시노니드(amcinonide), 할시노니드(halcinonide), 할로메타손(halometasone), 플루프레드니덴 아세테이트(fluprednidene acetate), 살메테롤(salmeterol), 살메테롤(salmeterol), 살부타몰(salbutamol), 시클레소니드(ciclesonide), 포르메테롤(formeterol), 알클로메타손(alclometasone)(알클로메타손 디프로페오네이트를 포함함), 프레드니카르베이트(prednicarbate), 클로베타손(clobetasone)(클로베타손-17-부트레이트를 포함함), 클로베타솔(clobetasol)(클

로베타솔-17-프로페오네이트를 포함함); (c) 면역억제제, 예를 들어, 사이클로스포린(cyclosporine)(사이클로스포린 A, Sandimmune®, Neoral®), 타크롤리르누스(tacrolirnus)(FK-506, Prograf®), 라파마이신(rapamycin)(시롤리무스(sirolimus), Rapamune®) 및 다른 FK-506 타입 면역억제제, 및 르니코페놀레이트(rnycophenolate), 예를 들어, 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)(CellCept®); (d) 항히스타민(H1-히스타민 길항제), 예를 들어, 브로모페니라민(bromopheniramine), 클로르페니라민(chlorpheniramine), 덱스클로이페니라민(dexchlorpheniramine), 트리프롤리딘(triprolidine), 클레마스틴(clemastine), 디펜하이드라민(diphenhydramine), 디페닐피랄린(diphenylpyraline), 트리펠렌아민(tripeleannamine), 하이드록시진(hydroxyzine), 메트딜라진(methdilazine), 프로메타진(promethazine), 트리메프라진(trimeprazine), 아자타дин(azatadine), 사이프로헵타딘(cyproheptadine), 안타졸린(antazoline), 페니라민 피릴라민(pheniramine pyrilamine), 아스테미졸(astemizole), 테르페나딘(terfenadine), 로라타딘(loratadine), 세티리진(cetirizine), 펙소페나딘(fexofenadine), 테스카르보에톡실로라타딘(descarboethoxyloratadine) 등; (e) 비스테로이드성 항천식제(예를 들어, 테르부탈린(terbutaline), 메타프로테레놀(metaproterenol), 페노테롤(fenoterol), 이소에타린(isoetharine), 알부테롤(albuterol), 비톨테롤(bitolterol) 및 피르부테롤(pirbuterol)), 테오필린(theophylline), 크로몰린 소듐(cromolyn sodium), 아트로핀(atropine), 이프라트로퓸브로마이드(ipratropium bromide), 류코트리엔 길항제(leukotriene antagonist)(예를 들어, 자풀루카스트(zafirlukast), 몬테루카스트(montelukast), 프란루카스트(pranlukast), 이라루카스트(iralukast), 포비루카스트(pobiukast) 및 SKB-106,203), 류코트리엔 생합성 억제제(질류톤(zileuton), BAY-1005); (f) 비스테로이드성 항염증제(NSAID), 예를 들어, 프로페온산 유도체(예를 들어, 알미노프로펜(alminoprofen), 베녹사프로펜(benoxaprofen), 부클로ックス산(bucloxic acid), 카르프로펜(carprofen), 펜부펜(fenbufen), 페노프로펜(fenoprofen), 플루프로펜(fluprofen), 플루르바이프로펜(flurbiprofen), 이부프로펜(ibuprofen), 인도프로펜(indoprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 르니로프로펜(rnioprofen), 나프록센(naproxen), 옥사프로진(oxaprozin), 피르프로펜(pirprofen), 프라노프로펜(pranoprofen), 수프로펜(suprofen), 티아프로펜산(tiaprofenic acid) 및 티옥사프로펜(tioxaprofen)), 아세트산 유도체(예를 들어, 인도메타신(indomethacin), 아세메타신(acemetacin), 아클로페낙(alclofenac), 클리다낙(clidanac), 디클로페낙(diclofenac), 펜클로페낙(fenclofenac), 펜클로즈산(fenclozic acid), 펜티아작(fentiazac), 푸로페낙(furofenac), 이부페낙(ibufenac), 이속세파크(isoxepac), 옥스피낙(oxpinac), 술린닥(sulindac), 티오피낙(tiopinac), 톨메틴(tolmetin), 지도메타신(zidometacin) 및 조메피락(zomepirac)), 페남산 유도체(예를 들어, 플루페남산(flufenamic acid), 메클로페남산(meclofenamic acid), 메페남산(mefenamic acid), 니플룸산(niflumic acid) 및 틀페남산(tolfenamic acid)), 바이페닐카르복실산 유도체(예를 들어, 디플루니살(deflunisal) 및 플루페니살(flufenisal)), 옥시캄(oxicam)(예를 들어, 이속시캄(isoxicam), 피록시캄(piroxican), 수독시캄(sudoxicam) 및 테녹시칸(tenoxicam)), 살리실레이트(예를 들어, 아세틸 살리실산 및 살파살라진(sulfasalazine)) 및 피라졸론(pyrazolone)(예를 들어, 아파존(apazone), 베즈페렐론(bezpiperylon), 페프라존(feprazone), 모페부타존(mofebutazone), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone) 및 페닐부타존(phenylbutazone)); (g) 사이클로옥시게나제-2(COX-2) 억제제, 예를 들어, 셀레콕시브(celecoxib)(Celebrex®) 및 로페콕시브(rofecoxib)(Vioxx®); (h) 포스포디에스테리제 타입 IV(PDE IV)의 억제제; (i) 금 화합물, 예를 들어, 아우라노핀(auranofin) 및 아우로티오클루코스(aurothioglucose), (j) 에타너셉트(etanercept)(Enbrel®), (k) 사이클로포스파미드, (l) 항체요법제, 예를 들어, 오르토클론(orthoclone)(OKT3), 다클리주맙(daclizumab)(Zenapax®), 바실릭시맙(basiliximab)(Simulect®) 및 인플릭시맙(infliximab)(Remicade®), (m) CD20을 표적으로 하는 항체 요법제, 예를 들어, 오비누투주맙(obinutuzumab), 리툭시맙(rituximab), 또는 오크렐리주맙(ocrelizumab); (n) 화학요법제, 예를 들어, 안트라사이클린(anthracycline)(예를 들어, 다우노루비신(daunorubicin)(다우노마이신(daunomycin); 루비도마이신(rubidomycin)), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 이다루비신(idarubicin), 및 발루비신(valrubicin)), 미톡산트론(mitoxantrone), 및 픽산트론(pixantrone); 백금-기반 제제(예를 들어, 시스플라틴(cisplatin), 카르보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 사트라플라틴(satraplatin), 피코플라틴(picoplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 트리플라틴(triplatin), 및 리포플라틴(lipoplatin)); 타목시펜(tamoxifen) 및 이의 대사물, 예를 들어, 4-하이드록시타목시펜(아피목시펜(afimoxifene)) 및 N-데스메틸-4-하이드록시타목시펜(엔독시펜(endoxifen)); 탁산(taxane), 예를 들어, 파클리탁셀(paclitaxel)(탁솔(taxol)) 및 도세탁셀(docetaxel); 알킬화제(예를 들어, 질소 머스타드(nitrogen mustard), 예를 들어, 메클로르에타민(mechlorethamine)(HN2), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 이포스파미드(ifosfamide), 멜팔란(melphalan)(L-사르콜리신(L-sarcosylsin)), 및 클로람부실(chlorambucil)); 에틸렌이민 및 메틸멜라민(methylmelamine)(예를 들어, 헥사메틸멜라민, 티오텐파(thiotepa), 알킬 설포네이트, 예를 들어, 부술판(busulfan), 니트로소우레아(nitrosourea), 예를 들어, 카르무스틴(carmustine)(BCNU), 로무스틴

(lomustine)(CCNLJ), 세무스틴(semustine)(메틸-CCN-U), 및 스트렙토조에인(streptozoein)(스트렙토조토신(streptozotocin)), 및 트리아젠(triazene), 예를 들어, 데카르바진(decarbazine)(DTIC; 디메틸트리아제노이미다졸카르복사미드)); 항대사물질(예를 들어, 폴산 유사체, 예를 들어, 메토트렉세이트(methotrexate)(아메톱테린(amethopterin)), 피리미딘 유사체, 예를 들어, 플루오로우라실(5-플루오로우라실; 5-FU), 플록스우리딘(floxuridine)(플루오로데옥시우리딘; FUdR), 및 시타라빈(cytarabine)(시토신 아라비노시드), 및 퓨린 유사체 및 관련 억제제, 예를 들어, 머캅토퓨린(6-머캅토퓨린; 6-MP), 티오구아닌(6-티오구아닌; 6-TG), 및 펜토스타틴(pentostatin)(2'-데옥시코포니신(2'-deoxycofonnycin)); (o) 케모카인 수용체의 다른 길항제, 특히 CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX3CR1 및 CXCR6을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0180] 치료되는 질병 또는 장애는 본 발명의 화합물과 조합하여 어떠한 추가 치료제 또는 치료제들이 가장 적절하게 투여되는지 결정할 것이며, 상기 결정은 당업자에 의해 이루어질 수 있다.

[0181] 본 발명의 화합물 대 제2의 활성 성분의 중량비는 변할 수 있으며, 각각의 성분의 유효 용량에 좌우될 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 용량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 화합물이 NSAID와 조합되는 경우, 본 발명의 화합물 대 NSAID의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 바람직하게는 약 200:1 내지 약 1:200의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분의 조합은 또한 일반적으로 상기 언급된 범위 내에 있을 것이다, 각각의 경우, 각각의 활성 성분의 유효 용량이 사용되어야 한다.

비-약학적 적용

[0183] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 다양한 비-약학적 시험관 내 및 생체 내 적용에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 표지될 수 있고, C5a 수용체(세포 제제 또는 조직 섹션 샘플)의 검출 및 국소화를 위한 프로브로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 C5a 수용체 활성에 대한 검정에서 양성 대조군, 즉 C5a 수용체에 결합하는 후보 제제의 능력을 결정하기 위한 표준으로서, 또는 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상화 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)을 위한 방사성추적자로서 사용될 수 있다. 상기 방법은 살아 있는 대상체에서 C5a 수용체를 특성규명하는 데 이용될 수 있다. 예를 들어, C5a 수용체 조절제는 임의의 다양한 널리 공지된 기술(예를 들어, 삼중수소와 같은 방사성핵종으로 방사성표지됨)을 이용하여 표지될 수 있고, 적합한 인큐베이션 시간 동안 샘플과 함께 인큐베이션(예를 들어, 결합의 시간 과정을 먼저 검정함으로써 결정됨)될 수 있다. 인큐베이션 후, 결합되지 않은 화합물은 제거되고(예를 들어, 세척에 의함), 결합된 화합물은 이용되는 표지에 대해 적합한 임의의 방법(예를 들어, 방사성표지된 화합물에 대해 자가방사선술 또는 신틸레이션 계수; 발광 기 및 형광 기를 검출하기 위해 분광 방법이 이용될 수 있음)을 이용하여 검출된다. 대조군으로서, 표지된 화합물 및 더 많은(예를 들어, 10배 더 많은) 양의 표지되지 않은 화합물을 함유하는 매치된 샘플은 동일 방식으로 처리될 수 있다. 대조군보다 시험 샘플에 남아 있는 검출 가능한 표지의 더 많은 양은 샘플 내의 C5a 수용체의 존재를 나타낸다. 배양된 세포 또는 조직 샘플 내의 C5a 수용체의 수용체 자가방사선술(수용체 맵핑)을 포함하는 검출 검정은 문헌[Kuhar in sections 8.1.1 to 8.1.9 of Current Protocols in Pharmacology (1998) John Wiley & Sons, New York]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0184] 본원에 제공된 화합물은 또한 다양한 널리 공지된 세포 분리 방법에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 시험관 내에서 C5a 수용체를 고정시키고 이에 의해 분리(예를 들어, 수용체 발현 세포를 분리)시키기 위한 친화성 리간드로 사용하기 위해 조직 배양 플레이트 또는 다른 지지체의 내부 표면에 조절제가 연결될 수 있다. 바람직한 일 적용에서, 형광 마커, 예를 들어, 플루오레세인에 연결된 조절제는 세포와 접촉되고, 이는 이후 형광 활성화 세포 분류(FACS)에 의해 분석(또는 분리)된다.

실시예

[0186] 하기 실시예는 청구된 발명을 예시하기 위해 제공되나, 이로 제한되지는 않는다.

[0187] 하기 사용되는 시약 및 용매는 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wisconsin, USA)와 같은 상업적 공급원으로부터 획득될 수 있다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 Varian Mercury 400 MHz NMR 분광계에서 기록되었다. 유의한 피크는 TMS 와 관련하여 제공되며, 다중성(s, 싱글렛(singlet); d, 더블렛(doublet); t, 트리플렛(triplet); q, 쿼텟(quartet); m, 멀티플렛(multiplet)) 및 양성자의 수의 순서로 표로 표시된다. 질량분광법 결과는 전하에 비한 질량의 비에 이어서 각각의 이온의 상대 존재비(괄호 내)로 보고된다. 실시예에서, 가장 일반적인 원자 동위원소를 함유하는 M+H(또는, 언급된 바와 같이 M-H) 이온에 대해 단일 m/e 값이 보고된다. 동위원소 패턴은 모든 경우에 예상 식에 해당한다. 샘플 전달을 위해 HP1100 HPLC를 이용하는 Hewlett-Packard MSD 전자분무 질량 분광계에서 전자분무 이온화(ESI) 질량분광법 분석이 수행되었다. 일반적으로, 분석률은 0.1 mg/mL로 메탄올에 용

해되었고, 1 마이크로리터가 전달 용매와 함께 질량분광계에 주입되었고, 100 내지 1500 달톤에서 스캐닝되었다. 모든 화합물은 전달 용매로서 1% 포름산과 함께 아세토니트릴/물을 이용하여 양성 ESI 모드로 분석될 수 있다. 하기에 제공되는 화합물은 또한 전달 시스템으로서 아세토니트릴/물 중 2 mM NH₄OAc를 이용하여 양성 ESI 모드로 분석될 수 있다.

[0188] 하기 약어가 실시예 및 본 발명의 설명 전체에 걸쳐 사용된다:

[0189] EtOH: 에탄올

[0190] EtONa: 소듐 에톡시드

[0191] THF: 테트라하이드로푸란

[0192] TLC: 박층 크로마토그래피

[0193] MeOH: 메탄올

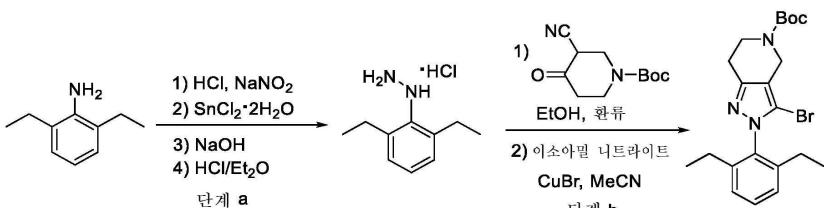
[0194] 본 발명의 범위 내의 화합물은 당업자에게 공지된 다양한 반응을 이용하여 하기 기재되는 바와 같이 합성될 수 있다. 당업자는 또한 본 발명의 표적 화합물을 합성하기 위해 대안적 방법이 이용될 수 있고, 본 문헌의 본문에 기재된 접근법이 총망라된 것이 아니며, 관심 화합물에 대한 광범위하게 적용 가능하고 실시 가능한 경로를 제공하는 것을 인지할 것이다.

[0195] 본 특허에서 청구된 특정 분자는 상이한 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이들 화합물의 상기 모든 변형이 청구된다.

[0196] 본 문서에서 주요 화합물을 합성하기 위해 이용된 실험 절차의 상세한 설명은 이들을 확인하는 물리적 데이터뿐만 아니라 이와 관련된 구조적 묘사에 의해 설명되는 분자를 유도한다.

[0197] 당업자는 또한 유기 화학에서의 표준 워크 업 절차 동안 산 및 염기가 자주 사용됨을 인지할 것이다. 모 화합물의 염은 때때로 이들이 본 특허에 기재된 실험 절차 동안 필요한 고유 산도 또는 염기도를 보유하는 경우에 생성된다.

[0198] *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트의 합성



[0199]

[0200] 주의: 디아조늄 형성은 잠재적으로 위험할 수 있으니, 주의해서 취급하고, 적절한 개인 보호 장비를 착용한다!

[0201] 단계 a: 자기 교반하에서 90 mL의 농축 염산으로 충전된 250 mL 플라스크에 2,6-디에틸아닐린(10 g, 67 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하고, 내부 온도가 -5°C에 도달할 때까지 얼음 염 배쓰로 냉각시켰다. 물(60 mL) 중 소듐 니트라이트(5.5 g, 80 mmol)의 용액을 내부 온도를 5°C 미만으로 유지시키면서 상기 혼합물에 천천히 첨가하였다.

[0202] 별도로, 주석(II) 클로라이드 디하이드레이트(31.6 g, 140 mmol)를 기계적 교반 하에서 농축 염산(60 mL)이 충전된 500 mL 3-목 등근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 이후, 생성된 용액을 얼음 배쓰로 냉각시켰다.

[0203] 이후, 디아조늄 슬러리를 강한 교반과 함께 냉각된 주석 클로라이드 용액을 함유하는 500 mL 플라스크로 여과시켰다. 90분 후, 반응 혼합물을 500 mL 에를렌마이어 플라스크로 옮기고, 플라스크를 물(20 mL) 및 클로로포름(8 mL)으로 행구었다. 조합된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 전체 액체 층을 따라내어 습윤 고체를 생성시켰다. 이에 따라 회수된 물질을 1일 동안 진공하에서 건조시킨 후, 오버헤드 기계식 교반기가 장비된 500 mL 3-목 등근 바닥 플라스크로 옮기고, 에테르(180 mL)로 교반하였다. 생성된 혼합물을 얼음 배쓰에서 냉각시키고, NaOH 용액(10 N, 30 mL)을 내부 온도를 12°C 미만으로 유지시키면서 상기 혼합물에 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 얼음 상에서 2시간 동안 방치하였다. 에테르 층을 500 mL 플라스크로 따라내고, 교반하면서 수소 클로라

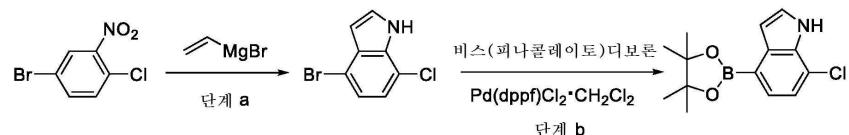
이드 가스의 스트림을 에테르 용액으로 버블링시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 (2,6-디에틸페닐)하이드라진 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₁₀H₁₁N₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 165.1, 실측치 165.1.

[0204] 단계 b: N,N-디이소프로필에틸아민(8 mL, 46.0 mmol)을 자기 교반하에서 250 mL 둥근 바닥 플라스크 내의 (2,6-디에틸페닐)하이드라진 하이드로클로라이드(8 g, 39.9 mmol), *tert*-부틸 3-시아노-4-옥소페리딘-1-카르복실레이트(5 g, 22.3 mmol) 및 EtOH(60 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 환류하에서 교반하였다. 빙초산(12 mL, 208 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 또 다른 2시간 동안 환류하에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 EtOAc에 용해시키고, NaOH 용액(2N), 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 55% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-아미노-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₁H₃₁N₄O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 371.2, 실측치 371.2.

[0205] 주의: 디아조늄 형성은 감재적으로 위험할 수 있으니, 주의해서 취급하고, 적절한 개인 보호 장비를 착용한다!

[0206] 이소펜틸 니트라이트(4 mL, 28.6 mmol)를 실온에서 자기 교반하에서 250 mL 둥근 바닥 플라스크 내의 *tert*-부틸 3-아미노-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(3 g, 8.1 mmol), CuBr(4 g, 27.9 mmol) 및 MeCN(50 mL)의 혼합물에 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 포화 NH₄Cl 용액으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 2 내지 25% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₁H₂₉BrN₃O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 434.1, 실측치 434.2.

7-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌의 합성

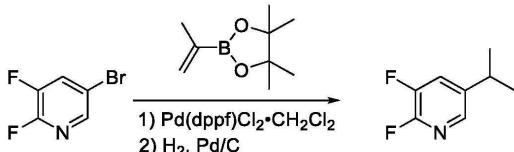


[0208]

[0209] 단계 a: THF 중 비닐마그네슘 브로마이드의 용액(1 M, 60 mL, 60 mmol)을 -60°C에서 N₂ 및 강한 교반하에서 무수 THF(50 mL) 중 4-브로모-1-클로로-2-니트로벤젠(4.7 g, 19.9 mmol)의 용액에 신속하게 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 교반하고, 1.5시간에 걸쳐 -30°C로 가온하였다. 반응을 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭시키고, 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 2 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 4-브로모-7-클로로-1*H*-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₈H₆BrClN [M + H]⁺에 대한 계산치 229.9, 실측치 229.9.

[0210] 단계 b: *p*-디옥산(12 mL) 중 4-브로모-7-클로로-1*H*-인돌(1.7 g, 7.4 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(3.4 g, 13.4 mmol), 및 KOAc(3 g, 30.6 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(800 mg, 0.97 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 3시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 7-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₁₅H₂₀BFNO₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 276.1, 실측치 276.1.

[0211] 2,3-디플루오로-5-(1-메틸에틸)페리딘의 합성



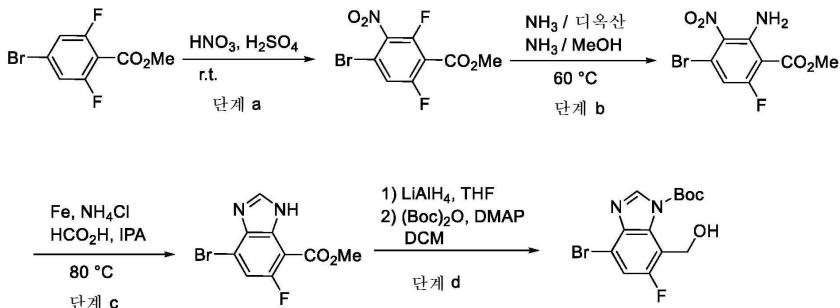
[0212]

[0213] 디옥산(150 mL) 및 물(40 mL)의 혼합물을 중 5-브로모-2,3-디플루오로페리딘(9.0 g, 46 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(1-메틸에테닐)-1,3,2-디옥사보를란(11 g, 65 mmol), 및 소듐 카르보네이트(15 g, 140 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 복합체(2.0 g, 2.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 1시간 동안 환류시켰다. 디옥산을 진공하에서 제거하고, 잔여물을 디클로로메탄 및 물 중에 취하였다. 유기상을 분리시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여, 2,3-디플루오로-5-(1-메틸에테닐)페리딘을 획득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.58–7.65 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 2.14 (s, 3 H).

[0214]

[0214] EtOAc(100 mL)에 용해된 상기 2,3-디플루오로-5-(1-메틸에테닐)페리딘(5.9 g, 38 mmol)에 10% Pd/C(Degussa 타입 E101 NE/W, 420 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 17시간 동안 1 대기의 수소 하에서 교반하였다. 반응이 완료된 경우, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 용매를 진공하에서 제거하여 2,3-디플루오로-5-(1-메틸에틸)페리딘을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.38–7.45 (m, 1H), 2.91–3.10 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H).

[0215]

tert-부틸 4-브로모-6-플루오로-7-(하이드록시메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-카르복실레이트의 합성

[0216]

[0217] 단계 a: 메틸 4-브로모-2,6-디플루오로벤조에이트(5.5 g, 21.9 mmol), 농축 H_2SO_4 (25 mL) 및 HNO_3 (25 mL)의 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 이를 얼음에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에서 회전 증발기에서 농축시키고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(0 내지 40% EtOAc/헥산)로 정제하여, 메틸 4-브로모-2,6-디플루오로-3-나트로벤조에이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_8\text{H}_4\text{BrF}_2\text{NO}_4$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 295.1, 실측치 295.1.

[0218]

[0218] 단계 b: 메틸 4-브로모-2,6-디플루오로-3-나트로벤조에이트(6.0 g, 20.2 mmol) 및 $\text{NH}_3/\text{디옥산}$ (0.5M, 200 mL, 100 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 교반하였다. 이후, 혼합물에 NH_3/MeOH (1.0M, 100 mL, 100 mmol)를 첨가하고, 동일 온도에서 또 다른 15분 동안 가열을 계속하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에서 회전 증발기에서 농축시키고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 메틸 2-아미노-4-브로모-6-플루오로-3-나트로벤조에이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrFN}_2\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 292.0, 실측치 292.0.

[0219]

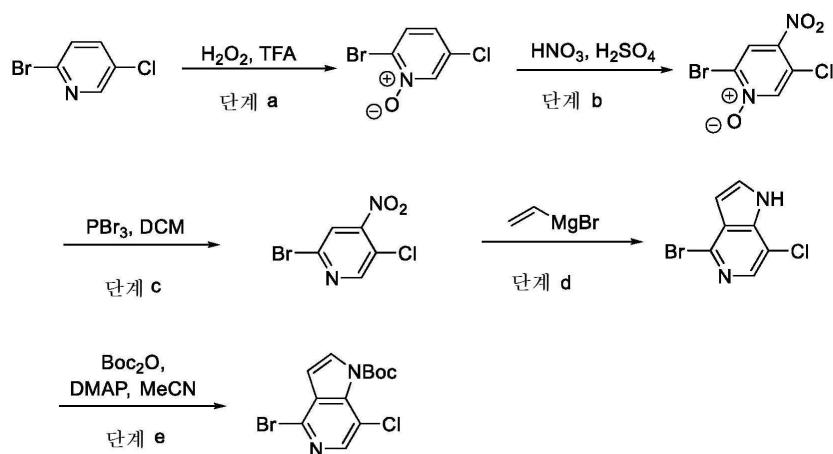
[0219] 단계 c: 메틸 2-아미노-4-브로모-6-플루오로-3-나트로벤조에이트(3.6 g, 12.2 mmol), Fe(25 g, 447 mmol), NH_4Cl (30 g, 560 mmol), 트리메틸 오르토포르메이트(50 mL), 포름산(70 mL) 및 IPA(120 mL), 농축 H_2SO_4 (25 mL)

및 HNO_3 (25 mL)의 혼합물을 5시간 동안 80°C에서 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, 20% MeOH/DCM으로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과액을 수집하고, 감압하에서 회전 증발기에서 농축시키고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 메틸 4-브로모-6-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-7-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrFN}_2\text{O}_2$ [$M + H$]⁺에 대한 계산치 272.2, 실측치 272.2.

[0220] 단계 d: THF(7 mL) 중 메틸 4-브로모-6-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-7-카르복실레이트(0.64 g, 2.35 mmol) 및 LiAlH_4 (3.3 mL, 1M/에테르, 3.3 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 0°C에서 교반하였다. 이후, 이를 수성 NH_4OH 에 붓고, IPA/ CHCl_3 로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에서 회전 증발기에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(0 내지 30% MeOH/EtOAc)로 정제하여, (4-브로모-6-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-7-일)메탄올을 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrFN}_2\text{O}$ [$M + H$]⁺에 대한 계산치 243.9, 실측치 243.9.

[0221] DCM(25 mL) 중 (4-브로모-6-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-7-일)메탄올(0.48 g, 1.96 mmol), (BOC)₂O(2.0 g, 9.2 mmol) 및 DMAP(0.36 g, 3 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후 이를 수성 NaHCO_3 에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에서 회전 증발기에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/헥산)로 정제하여, *tert*-부틸 4-브로모-6-플루오로-7-(하이드록시메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrFN}_2\text{O}_3$ [$M + H$]⁺에 대한 계산치 344.0, 실측치 344.0.

tert-부틸 4-브로모-7-클로로-1*H*-페리를로[3,2-c]페리딘-1-카르복실레이트의 합성



[0223]

[0224] 단계 a: 70 mL의 TFA 중 2-브로모-5-클로로페리딘(25 g, 0.13 mol)의 용액에 H_2O_2 의 35% wt/wt 수용액을 적가하였다. 용액을 16시간 동안 70°C에서 가열한 후, 소듐 설파이트의 포화 용액으로 켄칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 조합하고, 소듐 설파이트로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 70% EtOAc)로 정제하여, 2-브로모-5-클로로페리딘 1-옥사이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_5\text{H}_3\text{BrClNO}$ [$M + H$]⁺에 대한 계산치 207.9, 실측치 207.9.

[0225]

단계 b: 0°C에서 100 mL의 H_2SO_4 중 2-브로모-5-클로로페리딘 1-옥사이드의 용액에 46 mL의 HNO_3 를 적가하였다. 용액을 16시간 동안 65°C에서 가열한 후, 250 mL의 H_2O 로 켄칭시켰다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 침전물을 여과시키고, 수거하였다. 고체를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피에서 추가로 정제하여, 2-브로모-5-클로로-4-나트로페리딘 1-옥사이드 2-브로모-5-클로로페리딘 1-옥사이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_5\text{H}_2\text{BrClN}_2\text{O}_3$ [$M + H$]⁺에 대한 계산치 252.9, 실측치 252.9.

[0226]

단계 c: 3 mL의 DCM 중 PBr_3 (1.32 mL, 14.3 mmol)의 용액에 2-브로모-5-클로로-4-나트로페리딘 1-옥사이드 2-브

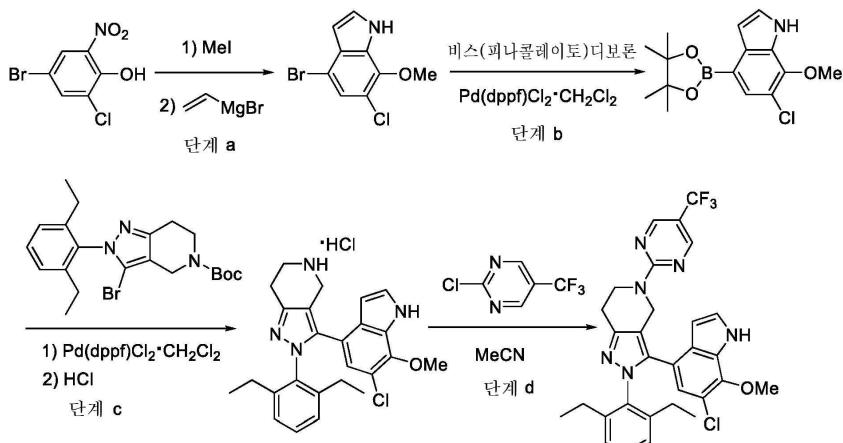
로모-5-클로로파리딘 1-옥사이드(1.5 g, 6.0 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 후, 0°C로 냉각시키고, 열음물로 천천히 켄칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기층을 소듐 세페이트로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 10% 에틸 아세테이트로 정제하여, 2-브로모-5-클로로-4-니트로파리딘을 생성시켰다.

[0227] 단계 d: -78°C에서 26 mL의 THF 중 2-브로모-5-클로로-4-니트로파리딘(1.6 g, 6.6 mmol)의 용액에 THF 중 1.0 M 비닐마그네슘 브로아미드의 용액(23.2 mL, 23.2 mmol)을 적가하였다. 용액을 30분 동안 -78°C에서 교반한 후, 1 N HCl의 용액으로 천천히 켄칭시켰다. 수성 및 유기층을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 조합된 유기층을 소듐 세페이트로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 4-브로모-7-클로로-1*H*-페롤로[3,2-*c*]파리딘을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₇H₄BrClN₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 230.9, 실측치 230.9.

[0228] 단계 e: 2.6 mL의 아세토니트릴 중 4-브로모-7-클로로-1*H*-페롤로[3,2-*c*]파리딘(0.3 g, 1.3 mmol)의 용액에 디-*tert*-부틸 디카르보네이트(0.6 mL, 2.6 mmol) 및 이후 DMAP(0.16 g, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 용액을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 10% 에틸아세테이트)로 정제하여, *tert*-부틸 4-브로모-7-클로로-1*H*-페롤로[3,2-*c*]파리딘-1-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₁₂H₁₂BrClN₂O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 331.0, 실측치 331.0.

실시예 1

[0230] 3-(6-클로로-7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성

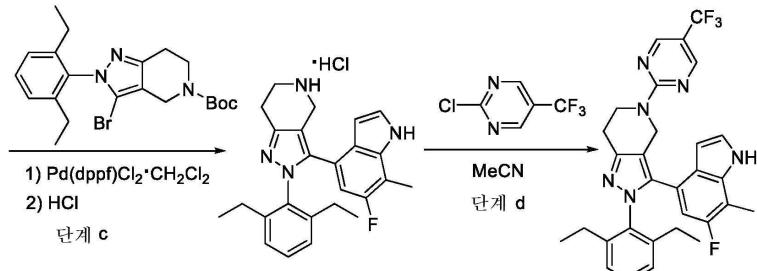
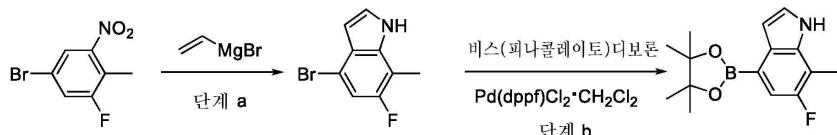


[0231]

[0232] 단계 a: 요오도메탄(1.5 mL, 24 mmol)을 자기 교반하에서 250 mL 둥근 바닥 플라스크 내의 DMF(40 mL) 중 4-브로모-2-클로로-6-니트로페놀(3.2 g, 12.7 mmol) 및 K₂CO₃(3 g, 21.7 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 45°C에서 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 2 대지 25% EtOAc)로 정제하여, 5-브로모-1-클로로-2-메톡시-3-니트로벤젠을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₇H₆BrClNO₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 265.9, 실측치 265.9.

[0233] THF 중 비닐마그네슘 브로마이드의 용액(1 M, 40 mL, 40 mmol)을 N₂ 하에서 -60°C에서 강하게 교반하면서 무수 THF(40 mL) 중 5-브로모-1-클로로-2-메톡시-3-니트로벤젠(3.2 g, 12 mmol)의 용액에 신속히 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간에 걸쳐 -30°C로 가온시켰다. 반응을 포화된 NH₄Cl 용액으로 켄칭시키고, 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 2 대지 20% EtOAc)로 정제하여, 4-브로모-6-클로로-7-메톡시-1*H*-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₉H₈BrClNO [M + H]⁺에 대한 계산치 259.9, 실측치 259.9.

- [0234] 단계 b: DMSO(10 mL) 중 4-브로모-6-클로로-7-메톡시-1H-인돌(1.2 g, 4.6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(2.4 g, 9.5 mmol), 및 KOAc(2.3 g, 23.4 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(600 mg, 0.73 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 120°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 6-클로로-7-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₁₅H₂₀BC1NO₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 308.1, 실측치 308.1.
- [0235] 단계 c: *p*-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]파리딘-5(4H)-카르복실레이트(600 mg, 1.4 mmol), 6-클로로-7-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌(550 mg, 1.8 mmol), K₂CO₃(500 mg, 3.6 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(300 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 20% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(6-클로로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]파리딘-5(4H)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₃₀H₃₆C1N₄O₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 535.2.1, 실측치 535.2.
- [0236] 상기 *tert*-부틸 3-(6-클로로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]파리딘-5(4H)-카르복실레이트를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 5 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 3-(6-클로로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]파리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₅H₂₉C1N₄O [M + H]⁺에 대한 계산치 435.2, 실측치 435.2.
- [0237] 단계 d: *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.2 mL, 1.15 mmol)을 자기 교반하에서 MeCN(10 mL) 중 3-(6-클로로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]파리딘 하이드로클로라이드(100 mg, 0.21 mmol), 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리미딘(45 mg, 0.25 mmol), 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 75°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 40% EtOAc)로 정제한 후, MeOH에서의 분쇄로 3-(6-클로로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.06-7.27 (m, 4H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.42-6.49 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.36 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.10-2.40 (m, 4H), 0.80-1.08 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₀H₂₉C1F₃N₆O [M + H]⁺에 대한 계산치 581.2, 실측치 581.2.
- [0238] 실시예 2
- [0239] 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메틸-1H-인돌-4-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]파리딘의 합성



[0240]

[0241] 단계 a: THF 중 비닐마그네슘 브로마이드의 용액(1 M, 70 mL, 70 mmol)을 N_2 하에서 무수 THF(40 mL) 중 5-브로모-1-플루오로-2-메틸-3-니트로벤젠(5.0 g, 21.3 mmol)의 용액에 신속히 첨가하고, -60°C 에서 강하게 교반하였다. 반응 혼합물을 1.5시간에 걸쳐 -30°C 까지 가온시켰다. 반응을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭시키고, 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 2 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 4-브로모-6-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrFN}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 227.9, 실측치 227.9.

[0242]

[0242] 단계 b: *p*-디옥산(12 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌(1.0 g, 4.4 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(2.0 g, 7.9 mmol), 및 KOAc (2 g, 20.4 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 복합체(600 mg, 0.73 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 3시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 6-플루오로-7-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BFNO}_2$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 276.1, 실측치 276.1.

[0243]

[0243] 단계 c: *p*-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(500 mg, 1.2 mmol), 6-플루오로-7-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌(260 mg, 0.94 mmol), K_2CO_3 (500 mg, 3.6 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 복합체(100 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 20% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{FN}_4\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 503.2, 실측치 503.2.

[0244]

[0244] 상기 *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4N, 5 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_4$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 403.2, 실측치 403.2.

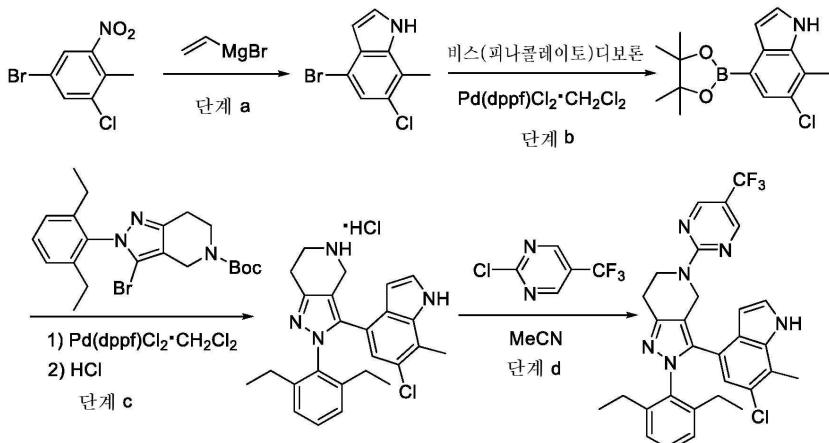
[0245]

단계 d: *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.2 mL, 1.15 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO (5 mL) 중 2-(2,6-디에틸페닐)-

3-(6-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(50 mg, 0.11 mmol), 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리미딘(45 mg, 0.25 mmol), 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 75°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 40% EtOAc)로 정제한 후, MeOH에서의 분쇄로 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.18-7.29 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.37-6.49 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.35 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.10-2.33 (m, 4H), 0.80-1.08 (m, 6H). MS: (ES) m/z C₃₀H₂₉F₄N₆ [M + H]⁺에 대한 계산치 549.2, 실측치 549.2.

[0246] 실시예 3

2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0248]

단계 a: THF 중 비닐마그네슘 브로마이드의 용액(1 M, 60 mL, 60 mmol)을 N₂ 하에서 무수 THF(100 mL) 중 5-브로모-1-클로로-2-메틸-3-니트로벤젠(5.0 g, 20 mmol)의 용액에 신속히 첨가하고, -40°C에서 강하게 교반하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 동일 온도에서 교반하였다. 반응을 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭시키고, 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온까지 가온하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(4 대지 6% 메틸 *tert*-부틸 에테르 / 헥산)로 정제하여, 4-브로모-6-클로로-7-메틸-1*H*-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₉H₈BrClN [M + H]⁺에 대한 계산치 243.9, 실측치 243.9.

[0249]

단계 b: p-디옥산(12 mL) 중 4-브로모-6-클로로-7-메틸-1*H*-인돌(1.0 g, 4.1 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(2.0 g, 7.9 mmol), 및 KOAc(2 g, 20.4 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(600 mg, 0.73 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 3시간 동안 100°C에서 교반하였다.

[0250]

단계 c: p-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(380 mg, 0.87 mmol), 6-클로로-7-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌(250 mg, 0.86 mmol), K₂CO₃(290 mg, 2.1 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의

[0251]

반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 대지 20% EtOAc)로 정제하여, 6-클로로-7-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₁₅H₂₀BClNO₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 292.1, 실측치 292.1.

[0252]

단계 d: p-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(380 mg, 0.87 mmol), 6-클로로-7-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌(250 mg, 0.86 mmol), K₂CO₃(290 mg, 2.1 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의

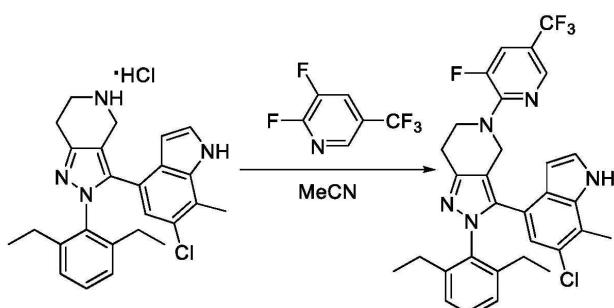
Pd(dppf)Cl₂ 복합체(160 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 20% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(6-클로로-7-메틸-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₃₀H₃₆C1N₄O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 519.2, 실측치 519.2.

[0253] 상기 *tert*-부틸 3-(6-클로로-7-메틸-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HC1(4N, 5 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 3-(6-클로로-7-메틸-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₅H₂₈FN₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 419.2, 실측치 419.2.

[0254] 단계 d: *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.58 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(5 mL) 중 3-(6-클로로-7-메틸-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(46 mg, 0.10 mmol), 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리미딘(45 mg, 0.25 mmol), 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 75°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 40% EtOAc)로 정제한 후, MeOH에서의 분쇄로 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메틸-1H-인돌-4-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.06-7.36 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.10-2.33 (m, 4H), 0.80-1.08 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₀H₂₉C1F₃N₆ [M + H]⁺에 대한 계산치 565.2, 실측치 565.2.

실시예 4

[0256] 3-(6-클로로-7-메틸-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0257]

[0258] *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.58 mmol)을 자기 교반하에서 MeCN(5 mL) 중 3-(6-클로로-7-메틸-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(46 mg, 0.10 mmol), 2,3-디플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘(20 mg, 0.11 mmol), 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 75°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 40% EtOAc)로 정제한 후, MeOH에서의 분쇄로 3-(6-클로로-7-메틸-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16-8.21 (m, 2H), 7.03-7.40 (m, 5H), 6.67 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 2.1, 3.3 Hz, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.07 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.45

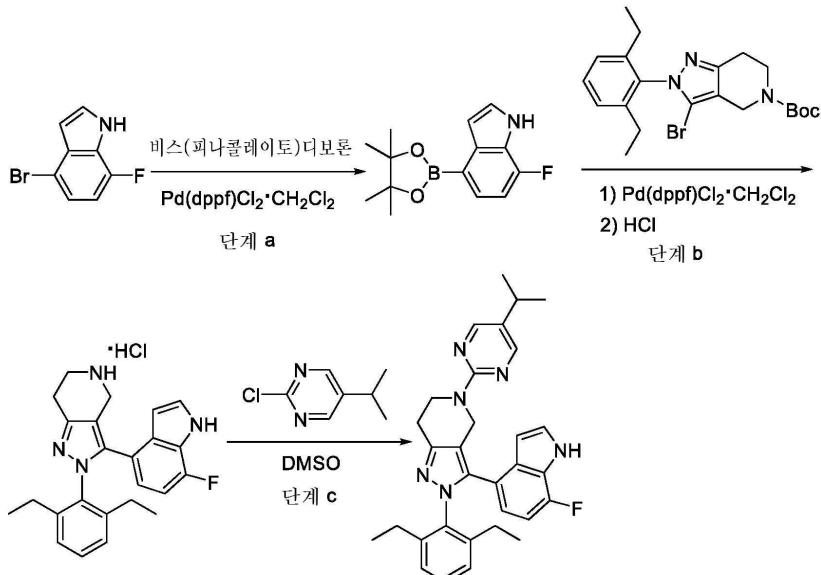
(s, 3H), 2.10–2.33 (m, 4H), 0.80–1.08 (m, 6H). MS: (ES) m/z C₃₁H₂₉ClF₄N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 582.2, 실측치 582.2.

[0259]

실시예 5

[0260]

2-(2,6-디에틸페닐)-3-(7-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-5-(5-이소프로필피리미딘-2-일)-6,7-디하이드로-4*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0261]

[0262]

단계 a: 디옥산(15 mL) 중 4-브로모-7-플루오로-1*H*-인돌(1.00 g, 4.67 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(1.31 g, 5.14 mmol) 및 KOAc(1.15 g, 11.7 mmol)의 혼탁액에 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(416 mg, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 7-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₁₄H₁₈BFNO₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 262.1, 실측치 262.1.

[0263]

단계 b: *p*-디옥산(12 mL) 및 물(3 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(490 mg, 1.13 mmol), 7-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌(350 mg, 1.34 mmol), 및 K₂CO₃(830 mg, 6.78 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(200 mg, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(7-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₉H₃₅FN₄O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 489.3, 실측치 489.3.

[0264]

상기 *tert*-부틸 3-(7-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5-카르복실레이트(0.350 g, 0.71 mmol)를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 5 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시켜 3-(7-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₄H₂₆FN₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 389.2, 실측치 389.2.

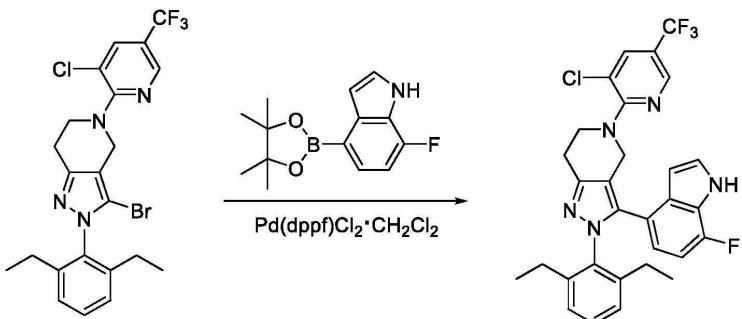
[0265]

단계 c: 트리에틸아민(0.13 mL, 0.93 mmol)을 DMSO(1.5 mL) 중 3-(7-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페

닐)-4,5,6,7-테트라하이드로파라졸로[4,3-*c*]페리딘 하이드로클로라이드(0.040 g, 0.094 mmol), 2-클로로-5-օ]소프로필페리미딘(70 mg, 0.44 mmol) 및 Li₂CO₃(0.143 g, 1.76 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 110°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 40% EtOAc로 정제하여, 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(7-플루오로-1H-인돌-4-일)-5-(5-օ]소프로필페리미딘-2-일)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-*c*]페리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (br s, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.30 (br s, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.76 (헵텟(septet), *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.10-2.40 (2개의 br, 4H), 1.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.98 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₁H₃₄FN₆ [M + H]⁺에 대한 계산치 509.3, 실측치 509.3.

[0266] 실시예 6

5-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-페리딜]-2-(2,6-디에틸페닐)-3-(7-플루오로-1H-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-*c*]페리딘의 합성



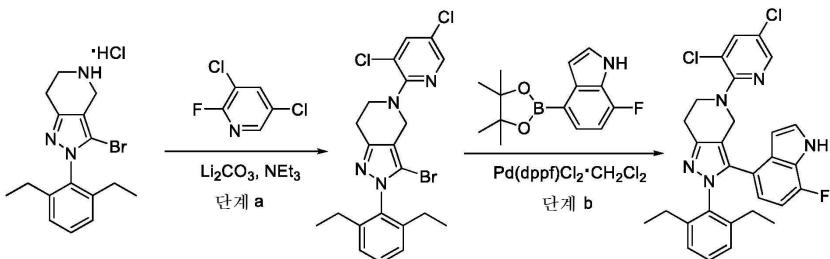
[0268]

p-디옥산(3.2 mL) 및 물(0.6 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-5-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-페리딜]-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-*c*]페리딘(60 mg, 0.12 mmol), 7-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌(60 mg, 0.24 mmol) 및 K₂CO₃(180 mg, 1.30 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(80 mg, 0.098 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 획득된 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(0-100% DCM/헥산 후 헥산 중 0 내지 40% EtOAc) 및 이후 분취용 HPLC로 정제하여, 5-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-페리딜]-2-(2,6-디에틸페닐)-3-(7-플루오로-1H-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-*c*]페리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.31 (br s, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (br s, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.45 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.47 (br s, 2H), 3.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.31 (br s, 4H), 1.01 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₀H₂₇ClF₄N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 568.2, 실측치 568.2.

[0270]

실시예 7

5-(3,5-디클로로-2-페리딜)-2-(2,6-디에틸페닐)-3-(7-플루오로-1H-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-*c*]페리딘의 합성



[0272]

[0273]

단계 a: DMSO(3 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로파라졸로[4,3-c]파리딘 하이드로클로라이드(100 mg, 0.27 mmol), 3,5-디클로로-2-플루오로-파리딘(150 mg, 0.90 mmol), Li_2CO_3 (200 mg, 2.7 mmol) 및 NEt_3 (0.20 mL, 1.42 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 100°C에서 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에서 회전 증발기에서 농축시키고, 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 3-브로모-5-(3,5-디클로로-2-파리딜)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘을 생성시켰다.

[0274]

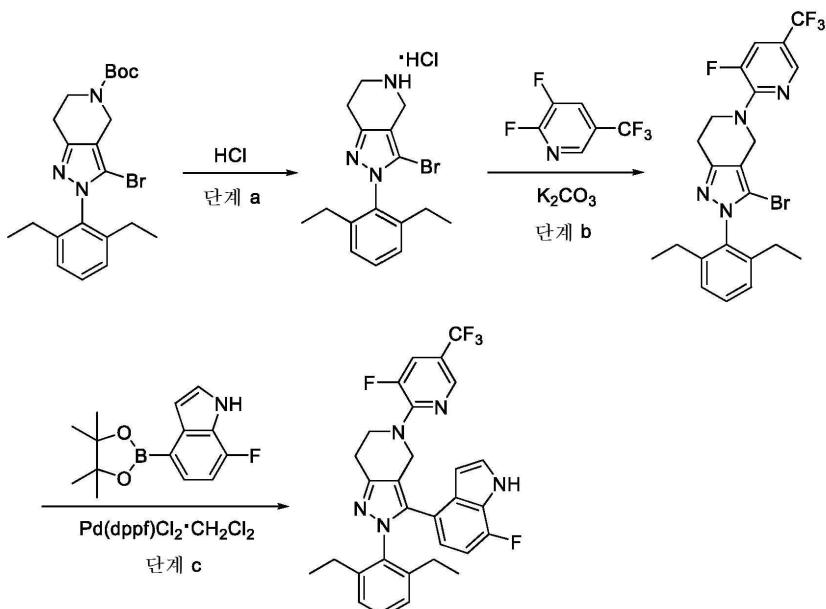
단계 b: *p*-디옥산(3 mL) 및 물(0.6 mL) 중 3-브로모-5-(3,5-디클로로-2-파리딜)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘(60 mg, 0.12 mmol), 7-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1H-인돌(63 mg, 0.24 mmol), 및 K_2CO_3 (140 mg, 1.0 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 복합체(60 mg, 0.073 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 획득된 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(0 내지 100% $\text{DCM}/\text{헥산}$ 후 헥산 중 0 내지 35% EtOAc) 및 이후 분취용 HPLC로 정제하여, 5-(3,5-디클로로-2-파리딜)-2-(2,6-디에틸페닐)-3-(7-플루오로-1H-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3$) δ 11.03 (br s, 1H), 8.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (br s, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.47 (t, $J = 8.0$, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.29 (br s, 2H), 3.78 (t, $J = 5.6$, 2H), 3.09 (t, $J = 5.6$, 2H), 2.10-2.42 (2 br s, 4H), 0.399 (br s, 6H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{FN}_5$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 534.2, 실측치 534.2.

[0275]

실시예 8

[0276]

2-(2,6-디에틸페닐)-3-(7-플루오로-1H-인돌-4-일)-5-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-2-파리딜]-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘의 합성



[0277]

[0278]

단계 a: *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-카르복실레이트 (400 mg, 0.92 mmol)를 디클로로메탄(4 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 6 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시켜, 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다.

[0279]

단계 b: CH₃CN(3 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드(100 mg, 0.27 mmol), 2,3-디플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘(100 mg, 0.54 mmol) 및 K₂CO₃(150 mg, 1.08 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 80°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-5-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₂H₂₂BrF₄N₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 497.1, 실측치 497.1.

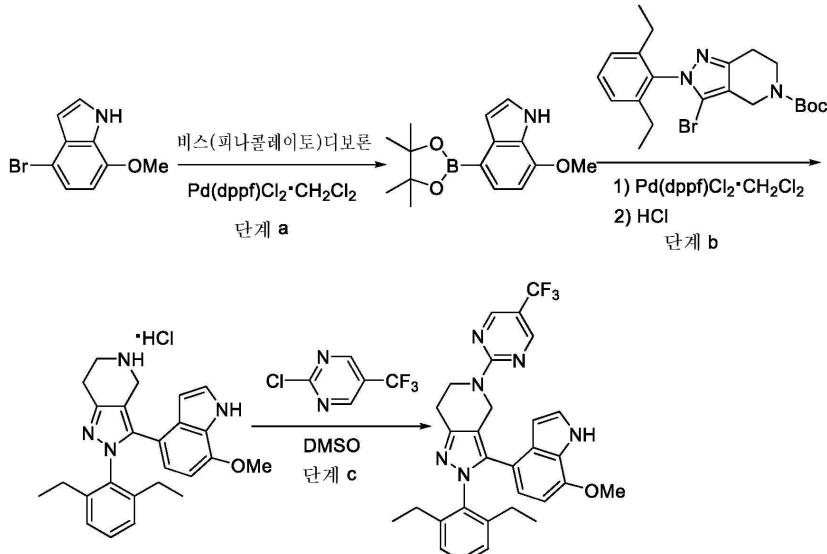
[0280]

단계 c: *p*-디옥산(3 mL) 및 물(0.6 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-5-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘(60 mg, 0.12 mmol), 7-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌(45 mg, 0.17 mmol), 및 K₂CO₃(120 mg, 0.86 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(120 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 1시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% DCM 후 헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(7-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-5-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 생성시켰다.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 2, 13 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.64 (br s, 2H), 4.07 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.1-2.4 (2개의 br s, 4H), 0.98 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₀H₂₇F₅N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 552.2, 실측치 552.2.

[0281] 실시예 9

[0282]

2-(2,6-디에틸페닐)-3-(7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘의 합성



[0283]

[0284]

단계 a: *p*-디옥산(10 mL) 중 4-브로모-7-메톡시-1*H*-인돌(800 mg, 3.5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(1.6 g, 6.3 mmol), 및 KOAc(1.6 g, 16.3 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 복합체(800 mg, 0.97 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 3시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 대 25% EtOAc)로 정제하여 7-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BNO}_3$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺에 대한 계산치 274.2, 실측치 274.2.

[0285]

단계 b: *p*-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(300 mg, 0.72 mmol), 7-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌(200 mg, 0.73 mmol), 및 K_2CO_3 (300 mg, 2.2 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 복합체(100 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 대 20% EtOAc)로 정제하여 *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺에 대한 계산치 m/z 501.2, 실측치 501.2.

[0286]

상기 *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 5 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺에 대한 계산치 401.2, 실측치 401.2.

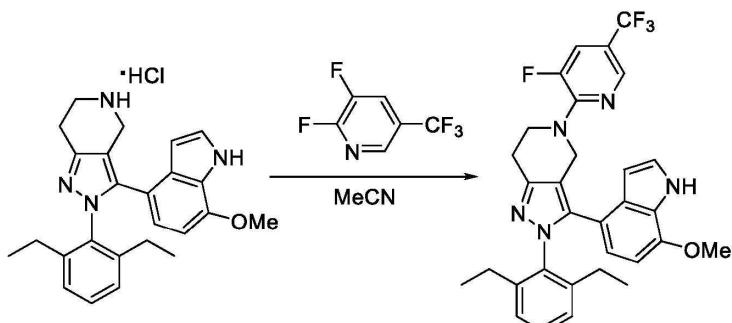
[0287]

단계 c: *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.58 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(10 mL) 중 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(50 mg, 0.11 mmol), 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리미딘(50 mg, 0.27 mmol), 및 Li_2CO_3 (20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 75°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취 용 TLC(헥산 중 40% EtOAc)로 정제한 후, MeOH에서의 분쇄로 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹*H* NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 2H), 8.18 (dt, $J = 1.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J = 2.0, 13.2$ Hz, 1H),

7.03-7.30 (m, 4H), 6.54 (dd, $J = 0.8, 8.0$ Hz, 1H), 6.37-6.49 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.11 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.10-2.35 (br m, 4H), 0.85-1.03 (br m, 6H). MS: (ES) m/z C₃₀H₃₀F₃N₆O [M + H]⁺에 대한 계산치 547.2, 실측치 547.2.

[0288] 실시예 10

2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)-3-(7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘의 합성



[0290]

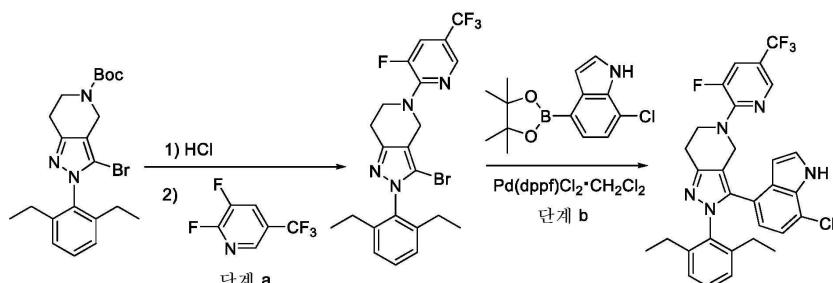
[0291]

N,N-디이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.58 mmol)을 자기 교반하에서 MeCN(5 mL) 중 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘 하이드로클로라이드(50 mg, 0.11 mmol), 2,3-디플루오로-5-(트리플루오로메틸)페리딘(60 mg, 0.33 mmol), 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 80°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 회색시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 40% EtOAc)로 정제한 후, MeOH에서의 분쇄로 2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)-3-(7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 7.16-7.31 (m, 4H), 7.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.40-6.55 (m, 3H), 4.85 (s, 2H), 4.36 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.10-2.35 (br m, 4H), 0.85-1.03 (br m, 6H). MS: (ES) m/z C₃₁H₃₀F₄N₅O [M + H]⁺에 대한 계산치 564.2, 실측치 564.2.

[0292] 실시예 11

[0293]

3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘의 합성



[0294]

[0295]

단계 a: *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(1.5 g, 3.6 mmol)를 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 5 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₁₆H₂₁BrN₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 334.1, 실측치 334.1.

[0296]

N,N-디이소프로필에틸아민(0.2 mL, 1.15 mmol)을 자기 교반하에서 MeCN(10 mL) 중

3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드(750 mg, 2.02 mmol), 2,3-디플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘(800 mg, 4.37 mmol), 및 K_2CO_3 (800 mg, 5.79 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 85°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 2 내지 15% EtOAc)로 정제하여, 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 생성시켰다. MS: (ES) m/z $C_{22}H_{22}BrF_4N_4$ [M + H]⁺에 대한 계산치 497.1, 실측치 497.1.

[0297]

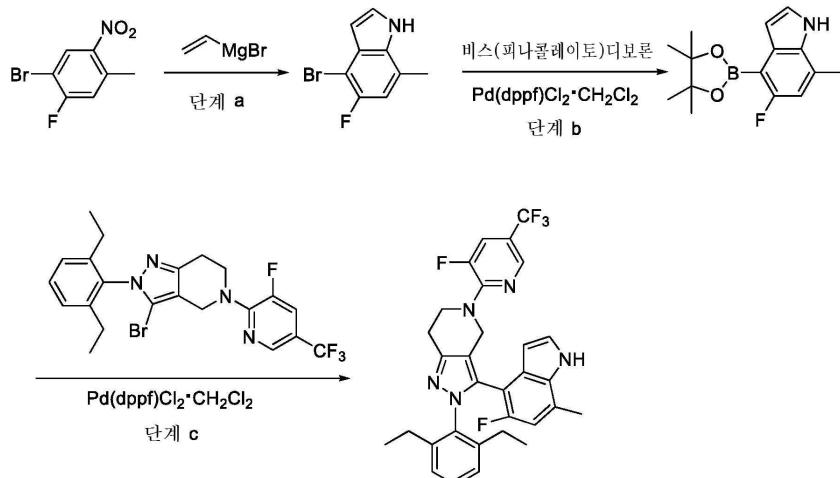
단계 b. *p*-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘(50 mg, 0.1 mmol), 7-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1*H*-인돌(50 mg, 0.18 mmol), 및 K_2CO_3 (180 mg, 1.3 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $Pd(dppf)Cl_2$ 복합체(40 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.04-7.43 (m, 5H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.52-6.59 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.07 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.10-2.40 (m, 4H), 0.80-1.08 (m, 6H). MS: (ES) m/z $C_{30}H_{27}ClF_4N_5$ [M + H]⁺에 대한 계산치 568.2, 실측치 568.2.

[0298]

실시예 12

[0299]

2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-3-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘의 합성



[0300]

[0301]

단계 a: THF 중 비닐마그네슘 브로마이드의 용액(1 M, 66 mL, 66 mmol)을 -60°C에서 강하게 교반하면서 N_2 하에서 무수 THF(50 mL) 중 1-브로모-2-플루오로-4-메틸-5-니트로벤젠(5.0 g, 21.4 mmol)의 용액에 신속히 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 교반하고, 1.5시간에 걸쳐 -35°C로 가온시켰다. 반응을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭시키고, 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 2 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 4-브로모-5-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C_9H_8BrFN [M + H]⁺에 대한 계산치 227.9, 실측치 227.9.

[0302]

단계 b: *p*-디옥산(10 mL) 중 4-브로모-5-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌(1.6 g, 7.0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥

타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(3.2 g, 12.6 mmol), 및 KOAc(3 g, 30.6 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(800 mg, 0.97 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 5시간 동안 95°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 5-플루오로-7-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₁₅H₂₀BFNO₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 276.2, 실측치 276.2.

[0303]

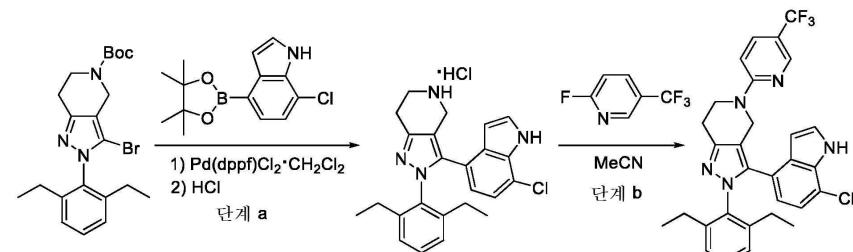
단계 c: *p*-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-*c*]파리딘(80 mg, 0.16 mmol), 5-플루오로-7-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌(80 mg, 0.29 mmol), 및 K₂CO₃(180 mg, 1.3 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(40 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 20% EtOAc) 및 이후 HPLC(1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-3-(5-플루오로-7-메틸-1H-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13–8.20 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 2.0 Hz, 13.0, 1H), 7.10 – 7.29 (m, 3H), 6.84–6.91 (m, 1H), 6.60 (dd, *J* = 0.9, 10.8 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 2.1, 3.2 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.02 – 4.09 (m, 2H), 3.12 (t, *J* = 5.8, 2H), 2.41 – 2.54 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.96–2.21 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* C₃₁H₂₉F₅N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 566.2, 실측치 566.2.

[0304]

실시예 13

[0305]

3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0306]

[0307]

단계 a: *p*-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(500 mg, 1.2 mmol), 7-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌(400 mg, 1.44 mmol), 및 K₂CO₃(500 mg, 3.6 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(200 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 35% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₉H₃₄ClN₄O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 505.2, 실측치 505.2.

[0308]

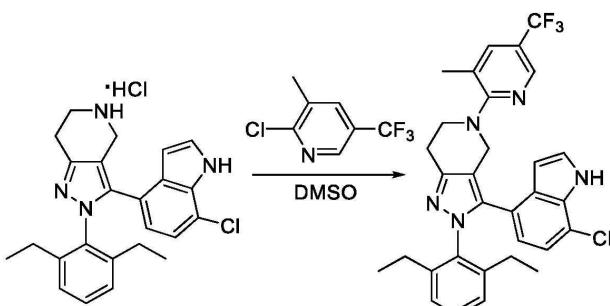
상기 *tert*-부틸 3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 5 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다.

다. MS: (ES) m/z C₂₅H₂₈FN₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 403.2, 실측치 403.2.

[0309] 단계 b: N,N-디이소프로필에틸아민(0.2 mL, 1.15 mmol)을 자기 교반하에서 MeCN(5 mL) 중 3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-파리졸로[4,3-c]파리딘 하이드로클로라이드(50 mg, 0.11 mmol), 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘(50 mg, 0.31 mmol), 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5시간 동안 85°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 40% EtOAc)로 정제한 후, MeOH에서의 분쇄로 3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-파리졸로[4,3-c]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 – 8.37 (m, 2H), 7.70 (ddt, J = 0.6, 2.6, 9.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (br, 2H), 6.84–6.93 (m, 2H), 6.51–6.55 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.19 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.10–2.33 (br, m, 4H), 0.80–1.08 (br, m, 6H). MS: (ES) m/z C₃₀H₂₈ClF₃N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 550.2, 실측치 550.2.

[0310] 실시예 14

[0311] 3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-파리졸로[4,3-c]파리딘의 합성

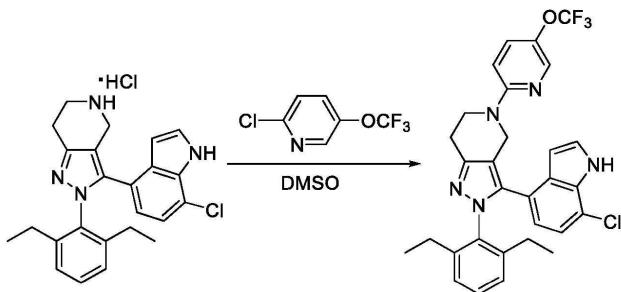


[0312]

[0313] N,N-디이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.58 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(5 mL) 중 3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-파리졸로[4,3-c]파리딘 하이드로클로라이드(25 mg, 0.06 mmol), 2-클로로-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)파리딘(40 mg, 0.20 mmol), 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 6시간 동안 155°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 HPLC(0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-파리졸로[4,3-c]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.31 (dt, J = 0.9, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (tt, J = 0.8, 1.7 Hz, 1H), 7.19–7.29 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 0.7, 7.7 Hz, 1H), 6.51–6.57 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.66 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.10–2.38 (br, m, 4H), 0.88–1.08 (br, m, 6H). MS: (ES) m/z C₃₁H₃₀ClF₃N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 564.2, 실측치 564.2.

[0314] 실시예 15

[0315] 3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-메틸-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-파리졸로[4,3-c]파리딘의 합성

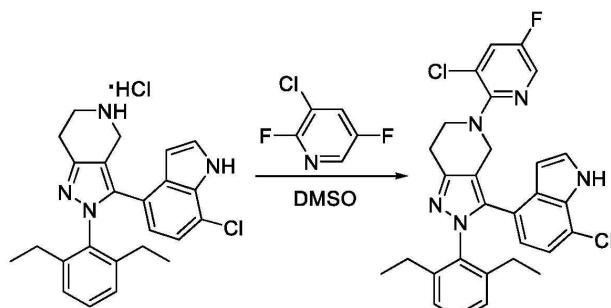


[0316]

[0317] *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.58 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(5 mL) 중 3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드(25 mg, 0.06 mmol), 2-클로로-5-(트리플루오로메톡시)피리딘(30 mg, 0.15 mmol), 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 155°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 HPLC(1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 1.0, 2.9 Hz, 1H), 7.02–7.34 (m, 5H), 6.98 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.54–6.66 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.14–2.32 (br, m, 4H), 0.88–1.08 (br, m, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₀H₂₈C1F₃N₅O [M + H]⁺에 대한 계산치 566.2, 실측치 566.2.

[0318] 실시예 16

[0319] 3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-5-(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘의 합성

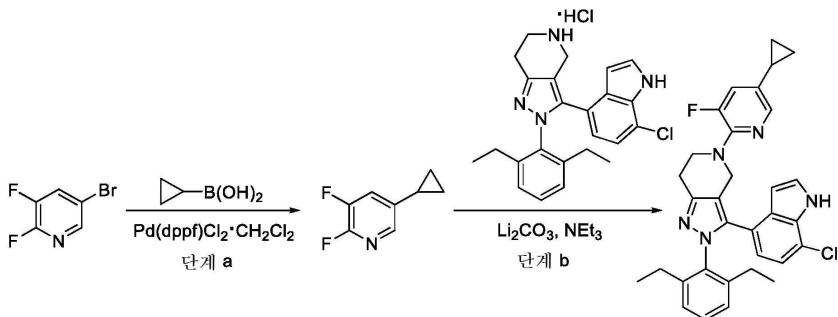


[0320]

[0321] *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.58 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(5 mL) 중 3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드(45 mg, 0.10 mmol), 3-클로로-2,5-디플루오로피리딘(60 mg, 0.40 mmol), 및 K₂CO₃(100 mg, 0.72 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 6시간 동안 120°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 HPLC(0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-5-(3-클로로-5-플루오로피리딘-2-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 0.5, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 2.7, 7.5 Hz, 1H), 7.19–7.30 (m, 2H), 7.03 (br, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.52–6.60 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.17–2.35 (br, m, 4H), 0.88–1.08 (br, m, 6H). MS: (ES) *m/z* C₂₉H₂₇C1₂FN₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 534.2, 실측치 534.2.

[0322] 실시예 17

[0323] 3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-5-(5-사이클로프로필-3-플루오로-2-피리딜)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-

4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘의 합성

[0324]

[0325]

단계 a: 톨루엔(22 mL) 및 물(2 mL) 중 5-브로모-2,3-디플루오로피리딘(1.70 g, 8.76 mmol), 사이클로프로필보론산(1.10 g, 12.8 mmol), Cs₂CO₃(12.0 g, 36.9 mmol) 및 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(250 mg, 0.30 mmol)의 혼합물을 N₂ 대기 하에서 1.5시간 동안 105°C에서 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(0 내지 100% DCM/헥산)로 정제하여, 5-사이클로프로필-2,3-디플루오로-피리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.54 (m, 2H).

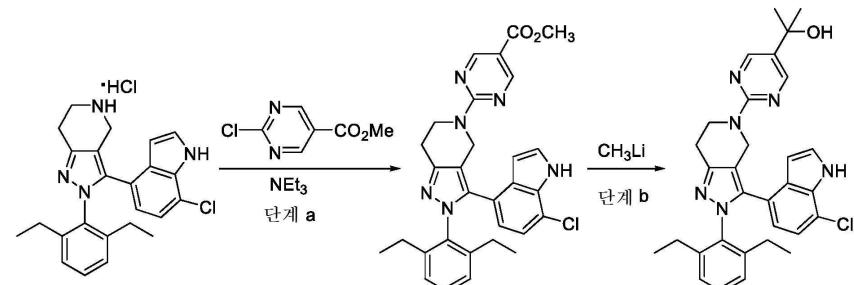
[0326]

단계 b: DMSO(2 mL) 중 3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드(40 mg, 0.090 mmol), NEt₃(0.15 mL, 1.07 mmol), 5-사이클로프로필-2,3-디플루오로-피리딘(120 mg, 0.77 mmol) 및 Li₂CO₃(120 mg, 1.62 mmol)의 혼합물을 밤새 120°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-5-(5-사이클로프로필-3-플루오로-2-피리딜)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (br s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.42 (m, 2H), 4.26 (br s, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.00-2.30 (m, 4H), 1.66 (m, 1H), 0.86 (br s, 6H), 0.78 (m, 2H), 0.45 (m, 2H). MS: (ES) *m/z* C₃₂H₃₂C₁FN₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 540.2, 실측치 540.2.

[0327]

실시예 18

[0328]

2-[2-[3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-일]프로판-2-올의 합성

[0329]

[0330]

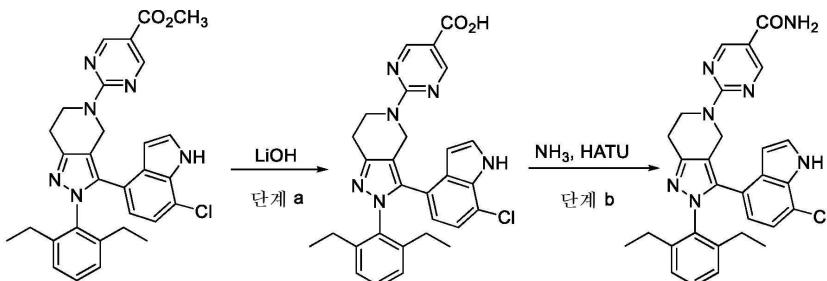
단계 a: CH₃CN(2 mL) 중 3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드(75 mg, 0.17 mmol), 메틸 2-클로로피리미딘-5-카르복실레이트(60 mg, 0.34 mmol) 및 NEt₃(0.12 mL, 0.85 mmol)의 혼합물을 15분 동안 80°C에서 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 60% EtOAc)로 정제하여, 메틸 2-[3-(7-클로로-1*H*-인돌-

4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-일]피리미딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₃₀H₃₀C1N₆O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 541.2, 실측치 541.2.

[0331] 단계 b: 0°C에서 THF(2 mL) 중 메틸 2-[3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-일]피리미딘-5-카르복실레이트(35 mg, 0.064 mmol)의 용액에 CH₃Li(0.25 mL, 0.40 mmol, 에테르 중 1.6 M)를 첨가하였다. 획득된 혼합물을 20분 동안 동일 온도에서 교반하고, 포화 NH₄Cl로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하여 농축시키고, 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 2-[2-[3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-일]프로판-2-올을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (br s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (m, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.16 (br s, 2H), 2.88 (t, *J* = 5.8, 2H), 2.1 (m, 4H), 1.41 (m, 6H), 0.85 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₁H₃₄C1N₆O [M + H]⁺에 대한 계산치 541.2, 실측치 541.2.

[0332] 실시예 19

2-[3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-일]피리미딘-5-카르복사미드의 합성



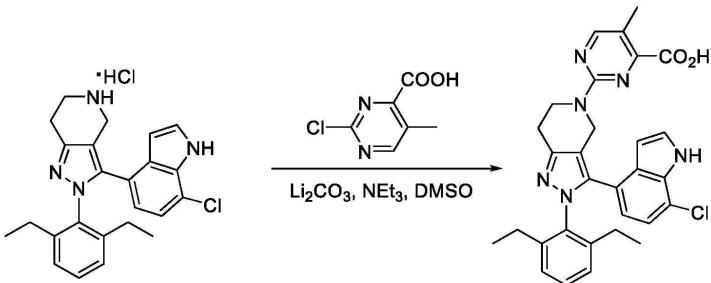
[0334]

[0335] 단계 a: MeOH(1.2 mL), THF(1.2 mL) 및 물(0.6 mL)의 혼합된 용매 중 메틸 2-[3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-일]피리미딘-5-카르복실레이트(40 mg, 0.074 mmol)(실시예 9로부터의 중간체) 및 LiOH·H₂O(100 mg, 2.5 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 45°C에서 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜, 2-[3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-일]피리미딘-5-카르복실산을 생성시켰다.

[0336] 단계 b: DMF(5 mL) 중 2-[3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-일]피리미딘-5-카르복실산(35 mg, 0.66 mmol) 및 HATU(100 mg, 0.26 mmol)의 혼합물에 디옥сан 중 암모니아(0.5 M, 1 mL, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 15분 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시키고, 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 2-[3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-일]피리미딘-5-카르복사미드를 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-CDCl₃) δ 8.74 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.81 (br s, 2H), 4.49 (br s, 4H), 4.35 (br s, 2H), 2.10-2.40 (m, 4H), 0.91 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* C₂₉H₂₉C1N₇O [M + H]⁺에 대한 계산치 526.2, 실측치 526.2.

[0337] 실시예 20

2-[3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-일]-5-메틸-피리미딘-4-카르복실산의 합성



[0339]

[0340]

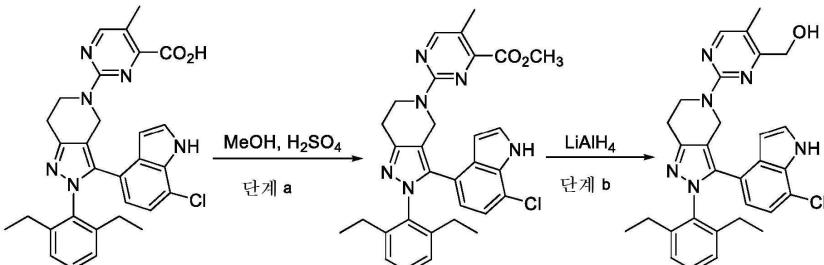
DMSO(1.5 mL) 중 3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로파라졸로[4,3-c]파리딘 하이드로클로라이드(25 mg, 0.056 mmol), 2-클로로-5-메틸-파리미딘-4-카르복실산(60 mg, 0.34 mmol), Li₂CO₃(120 mg, 1.6 mmol) 및 NEt₃(0.12 mL, 0.86 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 120°C에서 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 10% 수성 HCl로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 회전 증발기에서 농축시키고, 분취용 HPLC로 정제하여, 2-[3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-일]-5-메틸-파리미딘-4-카르복실산을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.27 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.39 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 5.6 Hz, 6H), 2.38 (m, 7H), 1.06 (br s, 6H). MS: (ES) m/z C₃₀H₃₀ClN₆O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 541.2, 실측치 541.2.

[0341]

실시예 21

[0342]

[2-[3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-일]-5-메틸-파리미딘-4-일]메탄올의 합성



[0343]

[0344]

단계 a: MeOH(5 mL) 중 2-[3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-일]-5-메틸-파리미딘-4-카르복실산(12 mg, 0.022 mmol) 및 농축 H₂SO₄(0.40 mL)의 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, 포화 NaHCO₃로 염기성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 회전 증발기에서 농축시켜, 메틸 2-[3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-일]-5-메틸-파리미딘-4-카르복실레이트를 획득하였다.

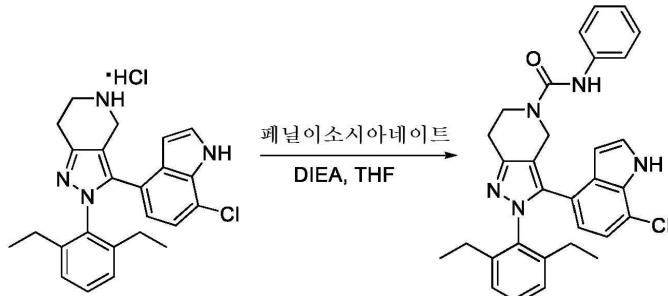
[0345]

단계 b: 상기 메틸 2-[3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-일]-5-메틸-파리미딘-4-카르복실레이트(10 mg, 0.020 mmol)를 THF(2 mL)에 용해시키고, 0°C에서 THF 중 LiAlH₄(1 M, 0.07 mL, 0.14 mmol)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 20분 동안 0°C에서 교반하였다. 이후, 이를 MeOH로 켄칭시키고, EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 80% EtOAc)로 정제하여, [2-[3-(7-클로로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-일]-5-메틸-파리미딘-4-일]메탄올을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (br s, 2H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (br s, 1H), 6.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.68 (br s, 2H), 4.42 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.89 (t, J = 5.6

Hz, 2H), 2.00-2.30 (2 br s, 4H), 1.87 (s, 3H), 0.85 (6H). MS: (ES) m/z C₃₀H₃₂CIN₆O [M + H]⁺에 대한 계산치 527.2, 실측치 527.2.

[0346] 실시예 22

[0347] 3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-N-페닐-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복사미드의 합성

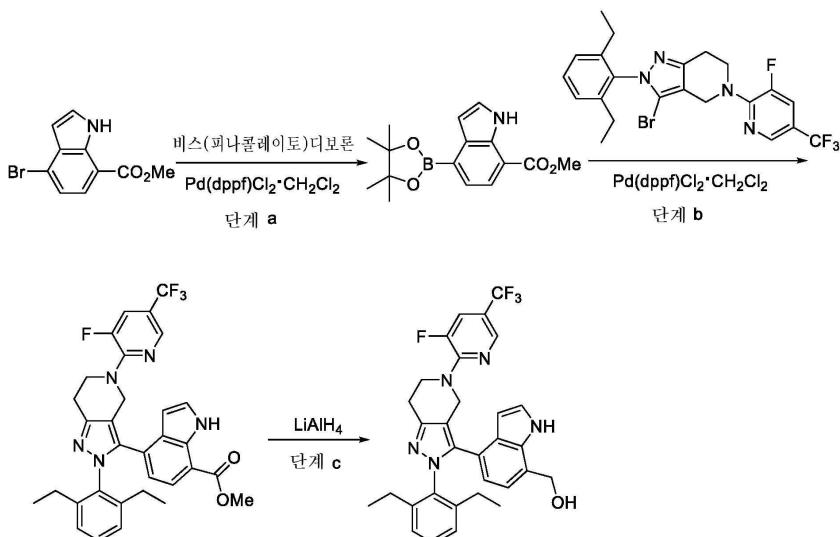


[0348]

[0349] N,N-디이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.58 mmol)을 자기 교반하에서 THF(5 mL) 중 3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(45 mg, 0.10 mmol), 및 페닐 이소시아네이트(0.1 mL, 0.92 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 50°C에서 교반하고, MeOH로 켄칭시켰다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 회석시키고, NaHCO₃ 수용액, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 40% EtOAc) 및 이후 HPLC(1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-N-페닐-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복사미드를 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.21-7.40 (m, 5H), 6.98-7.10 (m, 4H), 6.50-6.61 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.98 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.17-2.35 (br, m, 4H), 0.88-1.08 (br, m, 6H). MS: (ES) m/z C₃₁H₃₁CIN₅O [M + H]⁺에 대한 계산치 524.2, 실측치 524.2.

[0350] 실시예 23

[0351] (4-(2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-3-일)-1*H*-인돌-7-일)메탄올의 합성



[0352]

[0353] 단계 a: *p*-디옥산(8 mL) 중 메틸 4-브로모-1*H*-인돌-7-카르복실레이트(300 mg, 1.18 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보를란)(330 mg, 1.30 mmol), 및 KOAc(290 mg, 2.96

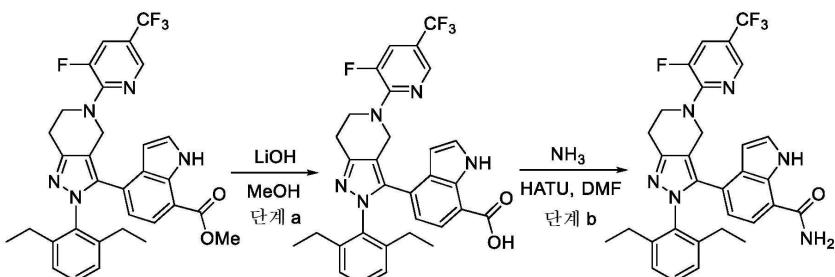
mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dpf})\text{Cl}_2$ 복합체(100 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 1시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌-7-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BNO}_4$ [M + H]⁺에 대한 계산치 302.2, 실태치 302.2.

[0354] 단계 b: *p*-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘(100 mg, 0.20 mmol), 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌-7-카르복실레이트(100 mg, 0.33 mmol), 및 K_2CO_3 (180 mg, 1.3 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dpf})\text{Cl}_2$ 복합체(50 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 3시간 동안 100°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 35% EtOAc)로 정제하여, 메틸 4-(2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-3-일)-1*H*-인돌-7-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$ [M + H]⁺에 대한 계산치 592.2, 실태치 592.2.

[0355] 단계 c: 얼음 배쓰하에서 무수 THF(6 mL) 중 메틸 4-(2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-3-일)-1*H*-인돌-7-카르복실레이트(25 mg, 0.04 mmol)의 용액에 THF 중 LiAlH_4 의 용액(2M, 0.3 mL, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 0°C에서 교반한 후, MeOH 로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, NaHCO_3 수용액, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 HPLC(0.1% TFA를 갖는 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$)로 정제하여, (4-(2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-3-일)-1*H*-인돌-7-일)메탄올을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (dt, J = 1.0, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.1, 13.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 0.6, 3.2 Hz, 1H), 4.83-4.89 (m, 4H), 4.63 (s, 2H), 4.11 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.11-2.46 (m, 4H), 0.85-1.08 (m, 6H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$ [M + H]⁺에 대한 계산치 564.2, 실태치 564.2.

0356] 실시예 24

4-(2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-3-일)-1*H*-인돌-7-카르복사미드의 합성



[0358]

[0359] 단계 a: MeOH (5 mL) 및 물(1 mL) 중 메틸 4-(2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-3-일)-1*H*-인돌-7-카르복실레이트(25 mg, 0.04 mmol)의 용액에 LiOH 모노하이드레이트(100 mg, 2.38 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 60°C에서 교반하고, 1 N HCl 로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다.

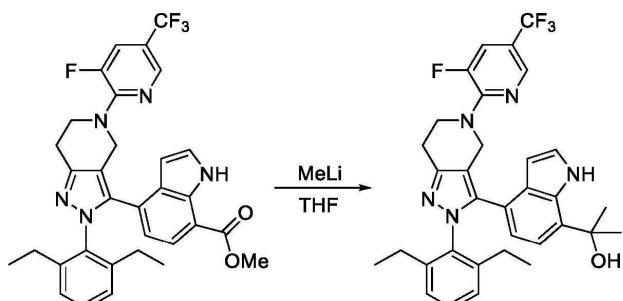
용매를 감압하에서 제거하여, 4-(2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-3-일)-1*H*-인돌-7-카르복실산을 생성시켰다. MS: (ES) m/z

$C_{31}H_{28}F_4N_5O_2 [M + H]^+$ 에 대한 계산치 578.2, 실측치 578.2.

[0360] 단계 b: DMF(5 mL) 중 상기 4-(2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]파리딘-3-일)-1H-인돌-7-카르복실산의 용액에 HATU(50 mg, 0.13 mmol), DIEA(0.2 mL, 1.15 mmol) 및 이후 디옥산 중 암모니아(0.5 M, 1 mL, 0.5 mmol)로 충전시켰다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 HPLC(1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 4-(2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]파리딘-3-일)-1H-인돌-7-카르복사미드를 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 2.0, 13.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (br, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.13 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.25 – 3.34 (br s, 3H) 3.07 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.11–2.44 (m, 4H), 0.87–1.08 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* $C_{31}H_{29}F_4N_6O [M + H]^+$ 에 대한 계산치 577.2, 실측치 577.2.

0361] 실시예 25

[0362] 4-(2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]파리딘-3-일)-1H-인돌-7-카르복사미드의 합성

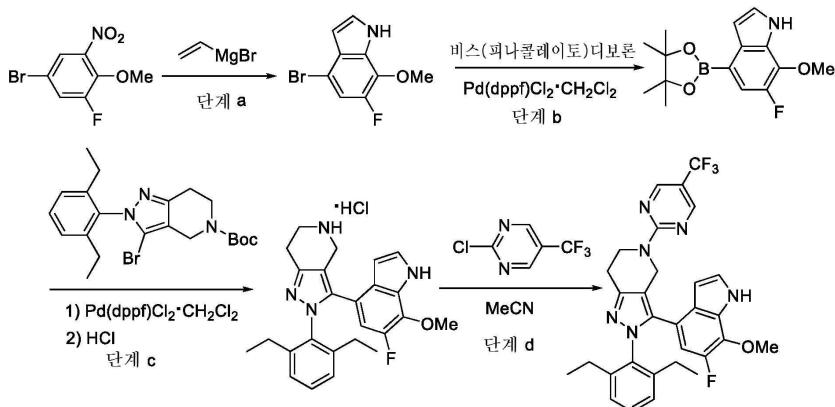


0363]

[0364] 단계 a: 얼음 배쓰하에서 THF(5 mL) 중 메틸 4-(2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]파리딘-3-일)-1H-인돌-7-카르복실레이트(25 mg, 0.04 mmol)의 용액에 THF 중 메틸리튬 용액(3 M, 0.2 mL, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 0°C에서 교반하고, MeOH로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 45% EtOAc) 및 이후 HPLC(1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 4-(2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]파리딘-3-일)-1H-인돌-7-카르복사미드를 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.54 (s, 1H), 8.18 (dt, *J* = 1.0, 2.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 2.0, 13.2 Hz, 1H), 7.03–7.39 (m, 5H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.46–6.55 (m, 2H), 4.65 (br s, 2H), 4.07 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.14–2.32 (br m, 4H), 1.67 (s, 6H), 1.57 (br s, 1H), 0.88 – 1.28 (br m, 6H). MS: (ES) *m/z* $C_{33}H_{34}F_4N_5O [M + H]^+$ 에 대한 계산치 592.2, 실측치 592.2.

0365] 실시예 26

[0366] 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-5-[5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일]-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-c]파리딘의 합성



[0367]

[0368]

단계 a: THF 중 비닐마그네슘 브로마이드 용액(1 M, 70 mL, 70 mmol)를 -50°C에서 N₂ 하에서 무수 THF(70 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-6-니트로아니솔(5.0 g, 20 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 교반하고, 1.5시간에 걸쳐 -30°C로 가온시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭시키고, 1시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 4-브로모-6-플루오로-7-메톡시-1H-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₉H₈BrFNO [M + H]⁺에 대한 계산치 243.9, 실측치 243.9.

[0369]

단계 b: 디옥산(16 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-7-메톡시-1H-인돌(900 mg, 3.68 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(1.21 g, 4.8 mmol) 및 KOAc(1.08 g, 11 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(400 mg, 0.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 6-플루오로-7-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₁₅H₂₀BFNO₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 292.1, 실측치 292.1.

[0370]

단계 c: *p*-디옥산(8 mL) 및 물(1.2 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(380 mg, 0.87 mmol), 6-플루오로-7-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌(230 mg, 0.79 mmol) 및 K₂CO₃(445 mg, 3.22 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(150 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2.5시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 70% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(6-플루오로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₃₀H₃₆FN₄O₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 519.2, 실측치 519.2.

[0371]

상기 *tert*-부틸 3-(6-플루오로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(290 mg, 0.56 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 5 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 3-(6-플루오로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-*c*]페리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₅H₂₈FN₄O [M + H]⁺에 대한 계산치 419.2, 실측치 419.2.

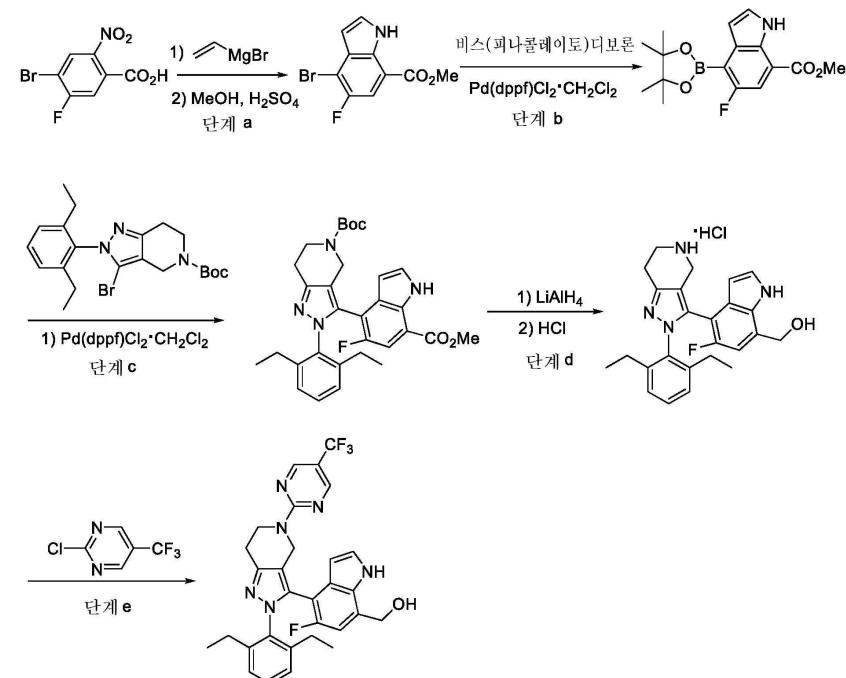
[0372]

단계 d: 트리에틸아민(0.42 mL, 3 mmol)을 MeCN(8 mL) 중 3-(6-플루오로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-*c*]페리딘 하이드로클로라이드(350 mg, 0.77 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페리미딘(183 mg, 1.0 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45분 동안 80°C

에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 60% EtOAc)로 정제하여, 3-(6-플루오로-7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (2개의 br s, 3H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.40-6.50 (m, 2H), 4.83 (br s, 2H), 4.36 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.26 (m, 4H), 1.00 (m, 6H). MS: (ES) m/z C₃₀H₂₉F₄N₆O [M + H]⁺에 대한 계산치 565.2, 실측치 565.2.

[0373] 실시예 27

[0374] [4-[2-(2,6-디에틸페닐)-5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일]-6,7-디하이드로-4*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-3-일]-5-플루오로-1*H*-인돌-7-일]메탄올의 합성



[0375]

[0376] 단계 a: THF 중 비닐마그네슘 브로마이드 용액(1 M, 341 mL, 341 mmol)을 -50°C에서 N₂ 하에서 무수 THF(200 mL) 중 4-브로모-5-플루오로-2-나트로벤조산(15.0 g, 56.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 교반하고, 1.5시간에 걸쳐 -40°C로 가온시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭시키고, 1시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 1 N 수성 HCl로 산성화시키고, EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여 미정제 잔여물을 생성시켰다.

[0377]

상기 미정제 잔여물을 5시간 동안 환류하에서 MeOH(250 mL) 중 H₂SO₄의 혼합물(25 mL)에서 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, 감압하에서 농축시켰다. 획득된 잔여물을 EtOAc 및 염수로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에서 농축시키고, 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 메틸 4-브로모-5-플루오로-1*H*-인돌-7-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₁₀H₈BrFNO₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 271.9, 실측치 271.9.

[0378]

단계 b: DMSO(19 mL) 중 메틸 4-브로모-5-플루오로-1*H*-인돌-7-카르복실레이트(0.900 g, 3.3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보를란)(1.51 g, 5.94 mmol), 및 KOAc(1.62 g, 16.5 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(400 mg, 0.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 1.5시간 동안 115°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔

플래시 크로마토그래피(0 내지 100% CH₂Cl₂/헥산)로 정제하여, 메틸 5-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-7-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₁₆H₂₀BFNO₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 320.1, 실측치 320.1.

[0379] 단계 c: *p*-디옥산(14 mL) 및 물(2.5 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]파리딘-5(4H)-카르복실레이트(1.00 g, 2.31 mmol), 메틸 5-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-7-카르복실레이트(740 mg, 2.31 mmol) 및 K₂CO₃(1.28 g, 9.24 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(400 mg, 0.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2.5시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 70% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(5-플루오로-7-메톡시카르보닐-1H-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-c]파리딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₃₁H₃₆FN₄O₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 547.2, 실측치 547.2.

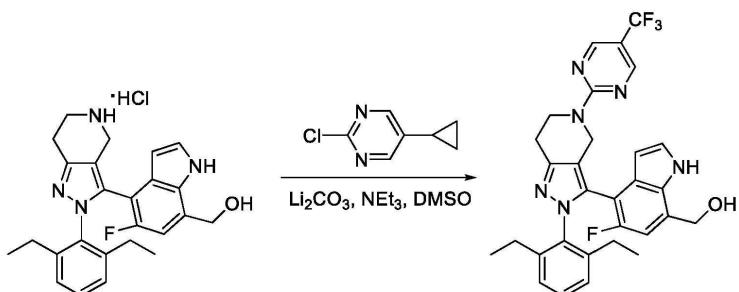
[0380] 단계 d: 상기 *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(5-플루오로-7-메톡시카르보닐-1H-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-c]파리딘-5-카르복실레이트(1.00 g, 1.83 mmol)를 THF(35 mL)에 용해시키고, 0°C에서 에테르 중 LiAlH₄의 용액(1 M, 2.7 mL)을 충전시켰다. 생성된 혼합물을 40분 동안 0°C에서 교반하였다. 이후, 이를 물로 켄칭시키고, IPA/CHCl₃(1:3)로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 90% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-[5-플루오로-7-(하이드록시메틸)-1H-인돌-4-일]-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-c]파리딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₃₀H₃₆FN₄O₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 519.2, 실측치 519.2.

[0381] 상기 *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(5-플루오로-7-(하이드록시메틸)-1H-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-c]파리딘-5-카르복실레이트(650 mg, 1.25 mmol)를 디클로로메탄(13 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 35 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, [4-[2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-c]파리딘-3-일]-5-플루오로-1H-인돌-7-일]메탄올 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₅H₂₈FN₄O [M + H]⁺에 대한 계산치 419.2, 실측치 419.2.

[0382] 단계 e: 트리에틸아민(1.50 mL, 10.7 mmol)을 MeCN(70 mL) 중 [4-[2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-c]파리딘-3-일]-5-플루오로-1H-인돌-7-일]메탄올 하이드로클로라이드(600 mg, 1.32 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리미딘(350 mg, 1.9 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 80°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 90% EtOAc)로 정제하여, [4-[2-(2,6-디에틸페닐)-5-[5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일]-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-c]파리딘-3-일]-5-플루오로-1H-인돌-7-일]메탄올을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (br s, 1H), 8.47 (br s, 2 H), 7.27 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.86 (d, J = 7.26 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.88 (m, 3H), 4.68 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.38-2.58 (m, 3H), 2.17 (섹스텟(sextet), J = 7.3 Hz, 1H), 1.94 (섹스텟, J = 7.3 Hz, 1H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS: (ES) m/z C₃₀H₂₉F₄N₆O [M + H]⁺에 대한 계산치 565.2, 실측치 565.2.

실시예 28

[0384] [4-[5-(5-사이클로프로필파리미딘-2-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-c]파리딘-3-일]-5-플루오로-1H-인돌-7-일]메탄올의 합성



[0385]

[0386]

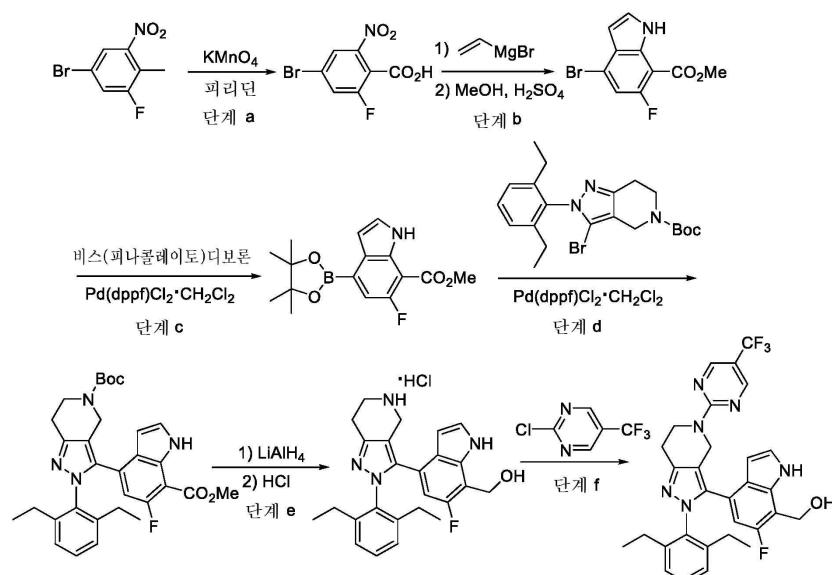
DMSO(1.5 mL) 중 [4-[2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-*c*]페리딘-3-일]-5-플루오로-1*H*-인돌-7-일]메탄올 하이드로클로라이드(35 mg, 0.077 mmol)(실시예 2로부터의 중간체), NEt₃(0.12 mL, 0.86 mmol), 2-클로로-5-사이클로프로필-페리미딘(40 mg, 0.025 mmol) 및 Li₂CO₃(120 mg, 1.62 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 120°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 85% EtOAc)로 정제하여, [4-[5-(5-사이클로프로필페리미딘-2-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-3-일]-5-플루오로-1*H*-인돌-7-일]메탄올을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (br s, 1H), 8.10 (s, 2 H), 7.22 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 2.6, 1H), 4.68-4.76 (m, 2H), 4.58-4.70 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.12 (퀸트(quint), J = 6.4 Hz, 1H), 3.10 (br s, 1H), 3.02 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.51 (섹스텟, J = 7.5 Hz, 1H), 2.44 (섹스텟, J = 7.6 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.95 (섹스텟, J = 7.5 Hz, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.87 (m, 2H), 0.76 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.55 (m, 2H). MS: (ES) m/z C₃₂H₃₄FN₆O [M + H]⁺에 대한 계산치 537.2, 실효치 537.2.

[0387]

실시예 29

[0388]

[4-[2-(2,6-디에틸페닐)-5-[5-(트리플루오로메틸)페리미딘-2-일]-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-3-일]-6-플루오로-1*H*-인돌-7-일]메탄올의 합성



[0389]

[0390]

단계 a: 페리딘(100 mL) 및 물(75 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-6-나트로톨루엔(5.50 g, 23.5 mmol), KMnO₄(40 g, 253 mmol)의 혼합물을 5시간 동안 100°C에서 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, MeOH로 희석시키고, 셀라이트 상에서 여과시켰다. 여과액을 1 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 분리시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시키고, 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(DCM 중

0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 4-브로모-2-플루오로-6-나트로-벤조산을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (br s, 1H), 8.14 (t , J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H).

[0391] 단계 b: THF 중 비닐마그네슘 브로마이드 용액(1 M, 32.4 mL, 32.4 mmol)을 -40°C에서 N_2 하에서 무수 THF(30 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-6-나트로-벤조산(1.43 g, 5.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 교반하고, 1시간에 걸쳐 -30°C로 가온시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭시키고, 1시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 1 N 수성 HCl로 산성화시키고, EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여 미정제 산 잔여물을 생성시켰다.

[0392] 상기 산을 6시간 동안 환류하에서 MeOH(100 mL) 중 농축 H_2SO_4 (5 mL)의 혼합물에서 교반하였다. 이후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에서 농축시켰다. 획득된 잔여물을 EtOAc로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO_3 로 염기 성화시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압하에서 농축시키고, 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(0 내지 100% DCM/헥산)로 정제하여, 메틸 4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-7-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrFNO}_2$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 271.9, 실측치 271.9.

[0393] 단계 c: 디옥산(9 mL) 중 메틸 4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-7-카르복실레이트(380 mg, 1.4 mmol), 4,4',4'',5,5,5',5''-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보를란)(461 mg, 1.8 mmol) 및 KOAc(412 mg, 4.2 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 복합체(160 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 1.5시간 동안 115°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트 상에서 여과시켰다. 여과액을 감압하에서 농축시키고, 획득된 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(0 내지 100% CH_2Cl_2 /헥산 및 후 DCM 중 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 메틸 6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1H-인돌-7-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BFNO}_4$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 320.1, 실측치 320.1.

[0394] 단계 d: *p*-디옥산(7 mL) 및 물(1.4 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트(295 mg, 0.68 mmol), 메틸 6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1H-인돌-7-카르복실레이트(220 mg, 0.68 mmol), K_2CO_3 (400 mg, 2.9 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 복합체(160 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 2.5시간 동안 100°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메톡시카르보닐-1H-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{FN}_4\text{O}_4$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 547.2, 실측치 547.2.

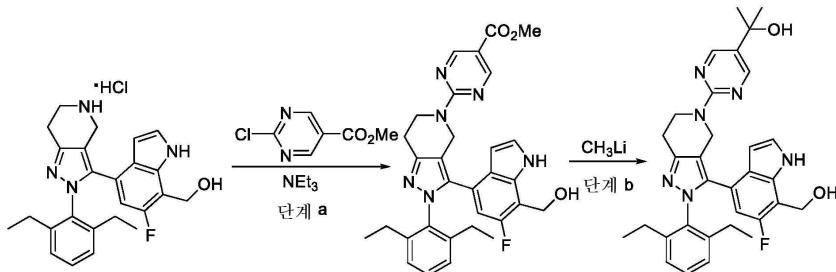
[0395] 단계 e: 상기 *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메톡시카르보닐-1H-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트(300 mg, 0.54 mmol)를 THF(4 mL)에 용해시키고, 0°C에서 에테르 중 LiAlH_4 (2 M, 0.548 mL, 1.1 mmol)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 10분 동안 0°C에서 교반하였다. 이후, 이를 메탄올로 켄칭시키고, EtOAc 및 염수로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시키고, 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-[6-플루오로-7-(하이드록시메틸)-1H-인돌-4-일]-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{FN}_4\text{O}_3$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 519.2, 실측치 519.2. 상기 *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-[6-플루오로-7-(하이드록시메틸)-1H-인돌-4-일]-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트(195 mg, 0.37 mmol)를 디클로로메탄(1.3 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 5 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시켜, [4-[2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-6-플루오로-1H-인돌-7-일]메탄올 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 419.2, 실측치

419.2.

[0396] 단계 f: 트리에틸아민(0.12 mL, 0.85 mmol)을 MeCN(1.5 mL) 중 [4-[2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로파리졸로[4,3-c]파리딘-3-일]-6-플루오로-1H-인돌-7-일]메탄을 하이드로클로라이드(25 mg, 0.055 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리미딘(60 mg, 0.32 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 85°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 85% EtOAc)로 정제하여, [4-[2-(2,6-디에틸페닐)-6-[5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일]-6,7-디하이드로-4H-파리졸로[4,3-c]파리딘-3-일]-5-플루오로-1H-인돌-7-일]메탄을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (br s, 1H), 8.48 (br s, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.44 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.84 (br s, 2H), 4.36 (br s, 2H), 3.03 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.10-2.40 (m, 4H), 2.15 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.01 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₀H₂₉F₄N₆O [M + H]⁺에 대한 계산치 565.2, 실측치 565.2.

실시예 30

[0398] 2-[2-[2-(2,6-디에틸페닐)-3-[6-플루오로-7-(하이드록시메틸)-1H-인돌-4-일]-6,7-디하이드로-4H-파리졸로[4,3-c]파리딘-5-일]파리미딘-5-일]프로판-2-올의 합성



[0399]

[0400] 단계 a: CH₃CN(2 mL) 중 [4-[2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로파리졸로[4,3-c]파리딘-3-일]-6-플루오로-1H-인돌-7-일]메탄을 하이드로클로라이드(38 mg, 0.083 mmol)(실시예 10으로부터의 중간체), 메틸 2-클로로파리미딘-5-카르복실레이트(70 mg, 0.40 mmol) 및 NEt₃(0.12 mL, 0.85 mmol)의 혼합물을 20분 동안 80°C에서 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 80% EtOAc)로 정제하여, 메틸 2-[2-(2,6-디에틸페닐)-3-[6-플루오로-7-(하이드록시메틸)-1H-인돌-4-일]-6,7-디하이드로-4H-파리졸로[4,3-c]파리딘-5-일]파리미딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₃₁H₃₂FN₆O₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 555.2, 실측치 555.2.

[0401]

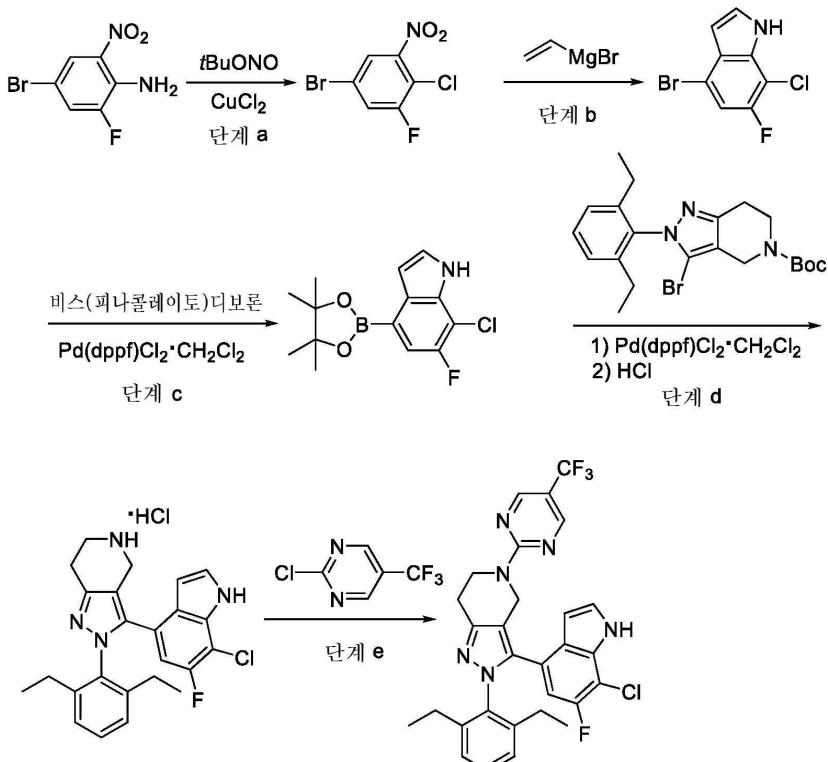
단계 b: THF(2 mL) 중 메틸 2-[2-(2,6-디에틸페닐)-3-[6-플루오로-7-(하이드록시메틸)-1H-인돌-4-일]-6,7-디하이드로-4H-파리졸로[4,3-c]파리딘-5-일]파리미딘-5-카르복실레이트(38 mg, 0.068 mmol)의 용액에 0°C에서 CH₃Li(0.35 mL, 0.56 mmol, 에테르 중 1.6 M)를 첨가하였다. 획득된 혼합물을 20분 동안 동일 온도에서 교반하고, 포화 NH₄Cl로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시키고, 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 2-[2-[2-(2,6-디에틸페닐)-3-[6-플루오로-7-(하이드록시메틸)-1H-인돌-4-일]-6,7-디하이드로-4H-파리졸로[4,3-c]파리딘-5-일]파리미딘-5-일]프로판-2-올을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (br s, 1H), 8.20 (br s, 2H), 6.95-7.10 (m, 2H), 6.80 (br s, 2H), 6.23 (br s, 1H), 6.14 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.09 (br s, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.80 (br s, 2H), 2.71 (br s, 1H), 1.90-2.20 (br m, 4H), 1.83 (br s, 6H), 1.61 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₂H₃₆FN₆O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 555.3, 실측치 555.3.

[0402]

실시예 31

[0403]

3-(7-클로로-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-[5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일]-6,7-디하이드로-4*H*-피리졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0404]

[0405]

단계 a: *Tert*-부틸 니트라이트(5.03 mL, 42.4 mmol)를 실온에서 CH₃CN(100 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-6-니트로아닐린(5.00 g, 21.2 mmol) 및 CuCl₂(8.55 g, 63.6 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 물로 켄칭시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 5-브로모-2-클로로-1-플루오로-3-니트로-벤젠을 생성시켰다.

[0406]

단계 b: THF 중 비닐마그네슘 브로마이드 용액(1 M, 56 mL, 56 mmol)을 -40°C에서 N₂ 하에서 무수 THF(100 mL) 중 5-브로모-2-클로로-1-플루오로-3-니트로-벤젠(4.10 g, 16 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 -30°C까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭시키고, 1시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(0 내지 100% DCM/헥산)로 정제하여 4-브로모-7-클로로-6-플루오로-1*H*-인돌을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 2.6 Hz, 1H).

[0407]

단계 c: 디옥산(15 mL) 중 4-브로모-7-클로로-6-플루오로-1*H*-인돌(800 mg, 3.2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(981 mg, 3.86 mmol), 및 KOAc(942 mg, 9.6 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(300 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(0 내지 100% DCM/헥산)로 정제하여, 7-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₁₄H₁₇BClFNO₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 296.1, 실효치 296.1.

[0408]

단계 d: *p*-디옥산(6 mL) 및 물(0.7 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피리졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(293 mg, 0.67 mmol), 7-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌(200 mg, 0.67 mmol) 및 K₂CO₃(370 mg, 2.67 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄

과의 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 복합체(150 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 1.5시간 동안 100°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 로 희석시키고, 수성 NaHCO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(7-클로로-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClFN}_4\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 523.2, 실측치 523.2.

[0409]

상기 *tert*-부틸 3-(7-클로로-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5-카르복실레이트(226 mg, 0.56 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 $\text{HC1}(4\text{N}, 7 \text{ mL})$ 로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시켜, 3-(7-클로로-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 423.2, 실측치 423.2.

[0410]

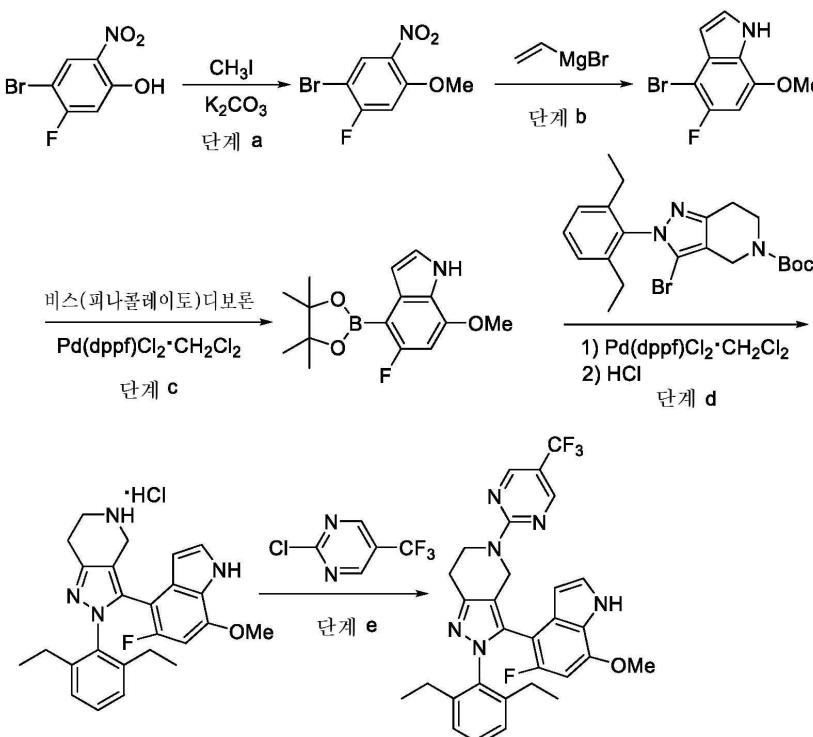
단계 e: 트리에틸아민(0.49 mL, 3.48 mmol)을 MeCN (9 mL) 중 3-(7-클로로-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(400 mg, 0.87 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리미딘(192 mg, 1.05 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 80°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 수성 NaHCO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 45% EtOAc)로 정제하여, 3-(7-클로로-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-[5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일]-6,7-디하이드로-4*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (br s, 1H), 8.49 (br s, 2H), 7.30 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 6.50 (m, 2H), 4.84 (br s, 2H), 4.36 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.04 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.25 (m, 4H), 1.01 (br s, 6H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClF}_4\text{N}_6$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 569.2, 실측치 569.2.

[0411]

실시예 32

[0412]

2-(2,6-디에틸페닐)-3-(5-플루오로-7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-5-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-2-파리딜]-6,7-디하이드로-4*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



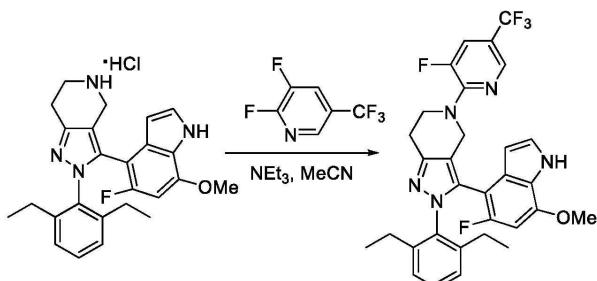
[0413]

- [0414] 단계 a: DMF(60 mL) 중 4-브로모-5-플루오로-2-니트로페놀(4.70 g, 19.9 mmol), CH_3I (3.72 mL, 59.7 mmol) 및 K_2CO_3 (8.25 g, 59.7 mmol)의 혼합물을 45분 동안 45°C에서 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, 에테르로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(0 내지 100% CH_2Cl_2 /헥산)로 정제하여, 1-브로모-2-플루오로-4-메톡시-5-니트로-벤젠을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).
- [0415] 단계 b: THF 중 비닐마그네슘 브로마이드 용액(1 M, 60 mL, 60 mmol)을 -50°C에서 N_2 하에서 무수 THF(180 mL) 중 1-브로모-2-플루오로-4-메톡시-5-니트로-벤젠(4.55 g, 18.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 교반하고, 3시간에 걸쳐 -30°C로 가온시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭시키고, 1시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% DCM)로 정제하여, 4-브로모-5-플루오로-7-메톡시-1H-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrFNO} [\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 243.9, 실측치 243.9.
- [0416] 단계 c: 디옥산(5 mL) 중 4-브로모-5-플루오로-7-메톡시-1H-인돌(0.200 g, 0.82 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(0.271 g, 1.06 mmol) 및 KOAc (0.241 g, 2.46 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dpdpf})\text{Cl}_2$ 복합체(0.130 g, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 10시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% DCM)로 정제하여, 5-플루오로-7-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BFNO}_3 [\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 292.1, 실측치 292.1.
- [0417] 단계 d: *p*-디옥산(2 mL) 및 물(0.3 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4H)-카르복실레이트(0.060 g, 0.137 mmol), 5-플루오로-7-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌(0.040 g, 0.137 mmol), K_2CO_3 (0.076 g, 0.50 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dpdpf})\text{Cl}_2$ 복합체(0.070 g, 0.086 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 로 희석시키고, 수성 NaHCO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(5-플루오로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{FN}_4\text{O}_3 [\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 519.2, 실측치 519.2. 상기 *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(5-플루오로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5-카르복실레이트(0.019 g, 0.036 mmol)를 디클로로메탄(1 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4N, 2 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시켜 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(5-플루오로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O} [\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 419.2, 실측치 419.2.
- [0418] 단계 e: 트리에틸아민(0.12 mL, 0.86 mmol)을 MeCN (1.5 mL) 중 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(5-플루오로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(0.019 g, 0.034 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리미딘(0.030 g, 0.16 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0.5시간 동안 80°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 수성 NaHCO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(5-플루오로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-5-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-2-파리딜]-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 8.46 (2개의 br s, 3H), 7.12–7.22 (m, 3H), 6.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.43 (퀸트, J = 6.2 Hz, 1H), 4.29 (퀸트, J = 6.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (섹스텟, J = 7.4 Hz, 1H), 2.43 (섹스텟, J = 7.6 Hz, 1H), 2.17 (섹스텟, J = 7.5 Hz, 1H), 1.97 (섹스텟, J = 7.5 Hz, 1H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS: (ES) m/z C₃₀H₂₉ClF₄N₆O [M + H]⁺에 대한 계산치 565.2, 실측치 565.2.

[0419] 실시예 33

2-(2,6-디에틸페닐)-3-(5-플루오로-7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-5-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘의 합성

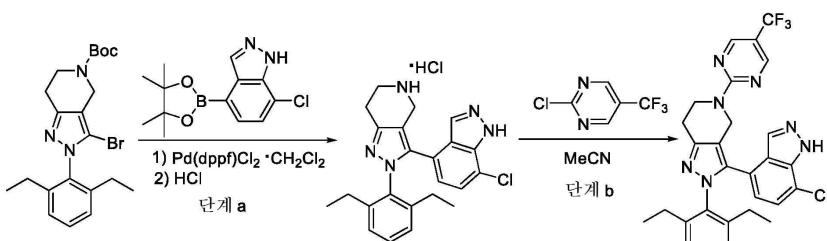


[0421]

트리에틸아민(0.12 mL, 0.86 mmol)을 MeCN(1.5 mL) 중 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(5-플루오로-7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드(13 mg, 0.023 mmol) 및 2,3-디플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘(50 mg, 0.29 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0.5시간 동안 80°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 대지 45% EtOAc)로 정제하여, 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(5-플루오로-7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-5-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (br s, 1H), 8.17 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 13.2 Hz, 1.6, 1H), 7.12–7.22 (m, 3H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.52 (섹스텟, J = 7.6 Hz, 1H), 2.43 (섹스텟, J = 7.5 Hz, 1H), 2.17 (섹스텟, J = 7.6 Hz, 1H), 1.96 (섹스텟, J = 7.5 Hz, 1H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS: (ES) m/z C₃₁H₂₉F₅N₅O [M + H]⁺에 대한 계산치 582.2, 실측치 582.2.

[0423] 실시예 34

3-(7-클로로-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘의 합성



[0425]

단계 a: *p*-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(500 mg, 1.2 mmol), 7-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1*H*-인다졸(350 mg, 1.26 mmol), 및 K₂CO₃(300 mg, 2.2 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂

복합체(200 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 대 30% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(7-클로로-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₈H₃₃CIN₅O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 506.2, 실측치 506.2. 상기 *tert*-부틸 3-(7-클로로-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 5 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 3-(7-클로로-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로 클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₃H₂₅CIN₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 406.2, 실측치 406.2.

[0427]

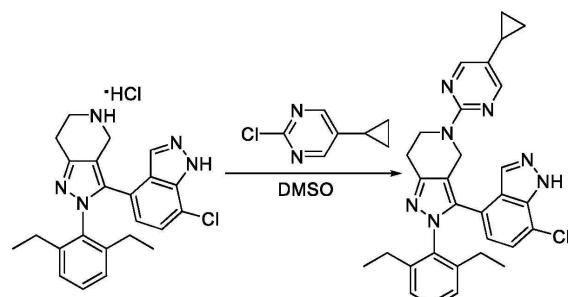
단계 b: N,N-디이소프로필에틸아민(0.2 mL, 1.15 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(10 mL) 중 3-(7-클로로-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(50 mg, 0.11 mmol), 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리미딘(20 mg, 0.11 mmol), 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 65°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 45% EtOAc)로 정제한 후, MeOH에서의 분쇄로 3-(7-클로로-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.43 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.21-2.39 (m, 4H), 1.02-1.09 (m, 6H). MS: (ES) m/z C₂₈H₂₆C1F₃N₇ [M + H]⁺에 대한 계산치 552.2, 실측치 552.2.

[0428]

실시예 35

[0429]

3-(7-클로로-1*H*-인다졸-4-일)-5-(5-사이클로프로필파리미딘-2-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0430]

[0431]

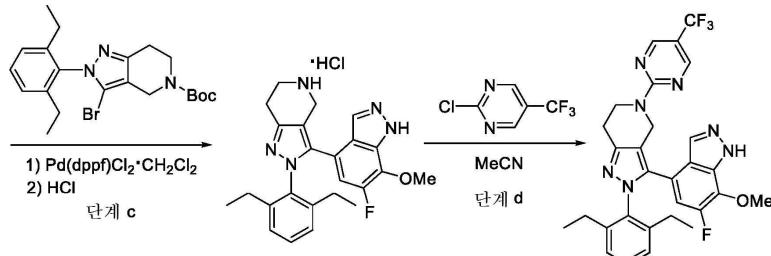
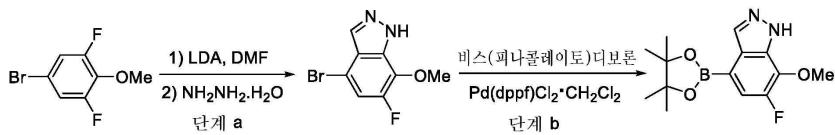
N,N-디이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.58 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(5 mL) 중 3-(7-클로로-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(50 mg, 0.11 mmol), 2-클로로-5-사이클로프로필파리미딘(40 mg, 0.26 mmol), 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 120°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 45% EtOAc)로 정제하여, 3-(7-클로로-1*H*-인다졸-4-일)-5-(5-사이클로프로필파리미딘-2-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.41 (s, 1H), 8.10-8.17 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.28 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.10-2.36 (m, 4H), 1.71 (m, 1H), 1.00 (t, J = 4.0 Hz, 6H), 0.88 (m, 2H), 0.59 (m, 2H). MS: (ES) m/z C₃₀H₃₁C1N₇ [M + H]⁺에 대한 계산치 524.2, 실측치 524.2.

[0432]

실시예 36

[0433]

2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메톡시-1*H*-인다졸-4-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0434]

[0435]

단계 a: THF 중 리튬 디이소프로필아민 용액(1 M, 25 mL, 25 mmol)을 N_2 하에서 무수 THF(50 mL) 중 5-브로모-1,3-디플루오로-2-메톡시벤젠(4.5 g, 20.2 mmol)의 용액에 천천히 첨가하고, -78°C에서 강하게 교반하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 -60°C에서 교반한 후, DMF(5 mL)를 신속히 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 교반하고, 1시간에 걸쳐 -50°C로 가온시켰다. 반응물을 열음(200 g), 농축 염산(20 mL) 및 MTBE(100 mL)의 혼합물에 붓고, 혼합물을 교반하고, 2시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여 6-브로모-2,4-디플루오로-3-메톡시벤즈알데하이드를 생성시켰다. MS: (ES) $m/z \text{ C}_8\text{H}_6\text{BrF}_2\text{O}_2 [\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 250.9, 실측치 250.9.

[0436]

DME(7 mL) 중 상기 6-브로모-2,4-디플루오로-3-메톡시벤즈알데하이드(1.5 g, 6.0 mmol)의 용액에 하이드라진 모노하이드레이트(7 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 90°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 4-브로모-6-플루오로-7-메톡시-1*H*-인다졸을 생성시켰다. MS: (ES) $m/z \text{ C}_8\text{H}_7\text{BrFN}_2\text{O} [\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 244.9, 실측치 244.9.

[0437]

단계 b: DMSO(12 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-7-메톡시-1*H*-인다졸(500 mg, 2.04 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(1.0 g, 3.9 mmol), 및 KOAc(1 g, 10.2 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 복합체(500 mg, 0.61 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 1.5시간 동안 120°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 25% EtOAc)로 정제하여, 6-플루오로-7-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인다졸을 생성시켰다. MS: (ES) $m/z \text{ C}_{14}\text{H}_{19}\text{BFN}_2\text{O}_3 [\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 293.1, 실측치 293.2.

[0438]

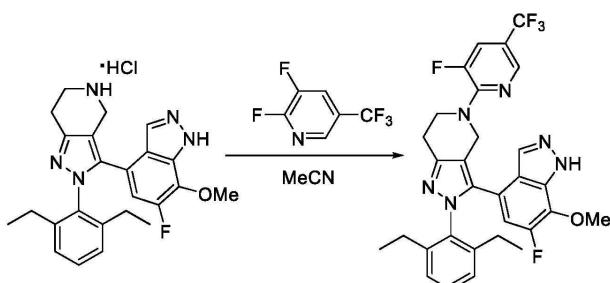
단계 c: *p*-디옥산(6 mL) 및 둘(1 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(500 mg, 1.2 mmol), 6-플루오로-7-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인다졸(400 mg, 1.37 mmol), K_2CO_3 (600 mg, 4.4 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 복합체(200 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 20% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메톡시-1*H*-인다졸-4-일)-6,7-디하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) $m/z \text{ C}_{29}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_3 [\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 553.4, 실측치 553.4.

$+ \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 520.3, 실측치 520.3. 상기 *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메톡시-1*H*-인다졸-4-일)-6,7-디하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 5 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메톡시-1*H*-인다졸-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₄H₂₇FN₅O [M + H]⁺에 대한 계산치 420.2, 실측치 420.2.

[0439] 단계 d: *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.2 mL, 1.15 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(10 mL) 중 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메톡시-1*H*-인다졸-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(50 mg, 0.11 mmol), 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리미딘(20 mg, 0.11 mmol), 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 65°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 50% EtOAc)로 정제한 후, MeOH에서의 분쇄로 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.27 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.96 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.43–6.51 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.13 (dd, *J* = 0.6, 3.0 Hz, 3H), 3.04 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.14–2.33 (m, 4H), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). MS: (ES) m/z C₂₉H₂₈F₄N₇O [M + H]⁺에 대한 계산치 566.2, 실측치 566.2.

[0440] 실시예 37

2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-3-(6-플루오로-7-메톡시-1*H*-인다졸-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성

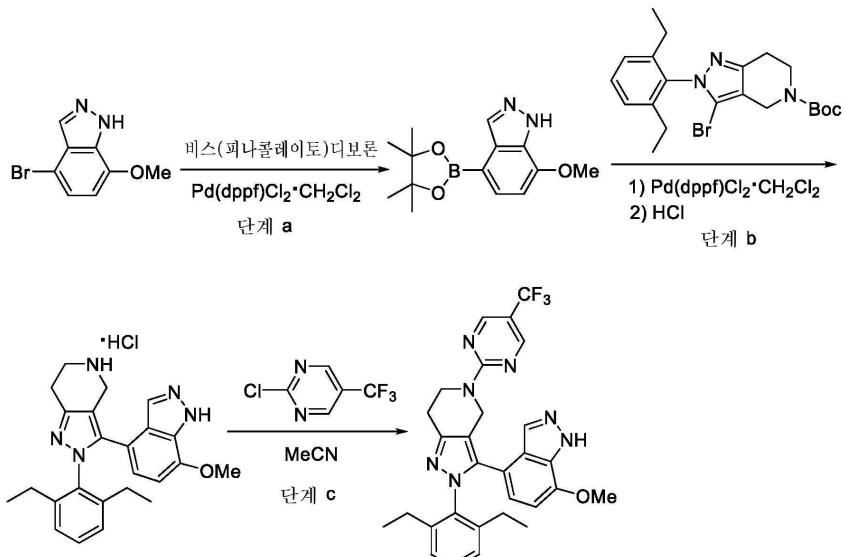


[0442]

[0443] *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.58 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(10 mL) 중 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메톡시-1*H*-인다졸-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(30 mg, 0.07 mmol), 2,3-디플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘(15 mg, 0.08 mmol), 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 65°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 40% EtOAc)로 정제한 후, MeOH에서의 분쇄로 2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-3-(6-플루오로-7-메톡시-1*H*-인다졸-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.30 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 1.2, 2.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 2.0, 13.2 Hz, 1H), 7.18 – 7.30 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.08 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.13 – 2.36 (m, 4H), 1.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 6H). MS: (ES) m/z C₃₀H₂₈F₅N₆O [M + H]⁺에 대한 계산치 583.2, 실측치 583.2.

[0444] 실시예 38

3-(7-메톡시-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이

드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘의 합성

[0446]

단계 a: DMSO(8 mL) 중 4-브로모-7-메톡시-1*H*-인다졸(500 mg, 2.2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보를란)(1.2 g, 2.7 mmol), 및 KOAc(690 mg, 7.0 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(400 mg, 0.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 120°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 7-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1*H*-인다졸을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₁₄H₂₀BN₂O₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 275.2, 실측치 275.2.

[0448]

단계 b: *p*-디옥산(6 mL) 및 물(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,5-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(*H*)-카르복실레이트(250 mg, 0.56 mmol), 7-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1*H*-인다졸(310 mg, 1.1 mmol), K₂CO₃(260 mg, 1.9 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(200 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 3시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 10 내지 80% MTBE)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(7-메톡시-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5-(*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₉H₃₆N₅O₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 502.3, 실측치 502.3.

[0449]

상기 *tert*-부틸 3-(7-메톡시-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5-(*H*)-카르복실레이트를 디클로로메탄(15 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 3 mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 3-(7-메톡시-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₄H₂₈N₅O [M + H]⁺에 대한 계산치 402.2, 실측치 402.2.

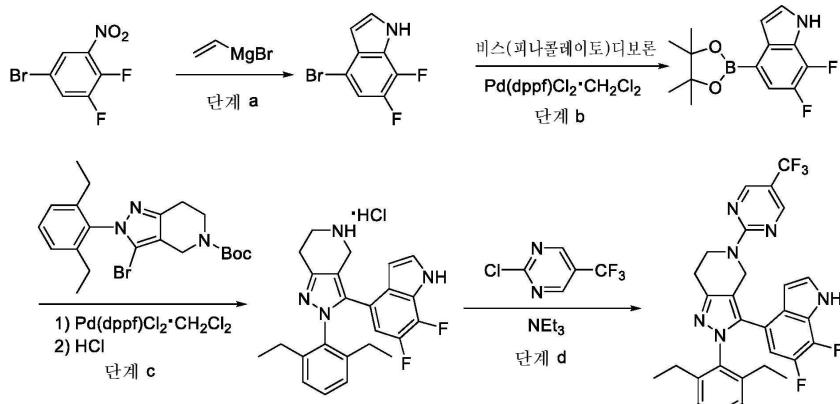
[0450]

단계 c: N,N-디이소프로필에틸아민(0.040 mL, 0.23 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(1 mL) 중 3-(7-메톡시-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘 하이드로클로라이드(52 mg, 0.11 mmol), 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페리미딘(25 mg, 0.14 mmol) 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 9시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 4 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 3-(7-메톡시-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(트리플루오로메틸)페리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘을 획득하였다. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.70 (br s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.31 (t, *J* = 5.6 Hz,

2H), 3.88 (s, 3H), 2.89 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.0–2.3 (m, 4H), 0.8–1.0 (m, 6H). MS: (ES) m/z C₂₉H₂₉F₃N₇O [M + H]⁺에 대한 계산치 548.2, 실측치 548.2.

[0451] 실시예 39

[0452] 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6,7-디플루오로-1*H*-인돌-4-일)-5-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-c]피리딘의 합성



[0453]

[0454] 단계 a: THF 중 비닐마그네슘 브로마이드 용액(1 M, 65.8 mL, 65.8 mmol)을 -55°C에서 N₂ 하에서 무수 THF(70 mL) 중 5-브로모-1,2-디플루오로-3-니트로-벤젠(4.90 g, 20.58 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 교반하고, 1.5시간에 걸쳐 -45°C로 가온시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭시키고, 1시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여, 4-브로모-6,7-디플루오로-1*H*-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₈H₅BrF₂N [M + H]⁺에 대한 계산치 231.9, 실측치 231.9.

[0455]

단계 b: 디옥산(12 mL) 중 4-브로모-6,7-디플루오로-1*H*-인돌(0.500 g, 2.15 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보를란)(0.657 g, 2.6 mmol) 및 KOAc(0.633 g, 6.45 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(0.200 g, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 1.5시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(0 내지 80% DCM/헥산)로 정제하여, 6,7-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1*H*-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₁₄H₁₇BF₂NO₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 280.1, 실측치 280.1.

[0456]

단계 c: *p*-디옥산(10 mL) 및 물(1.2 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-c]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(0.356 g, 0.82 mmol), 6,7-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1*H*-인돌(0.230 g, 0.82 mmol), K₂CO₃(0.350 g, 2.53 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(0.150 g, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 60% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6,7-디플루오로-1*H*-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₉H₃₃F₂N₄O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 507.2, 실측치 507.2.

[0457]

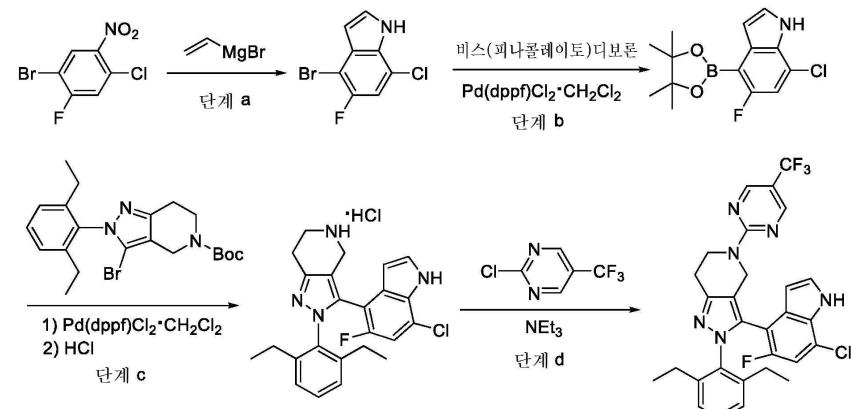
상기 *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6,7-디플루오로-1*H*-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트(0.255 g, 0.60 mmol)를 디클로로메탄(1.5 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 4 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시켜, 2-(2,6-디에틸페

닐)-3-(6,7-디플루오로-1H-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로페라졸로[4,3-c]페리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₅H₂₇FN₄O [M + H]⁺에 대한 계산치 407.2, 실측치 407.2.

[0458] 단계 d: 트리에틸아민(0.12 mL, 0.86 mmol)을 MeCN(1.5 mL) 중 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6,7-디플루오로-1H-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로페라졸로[4,3-c]페리딘 하이드로클로라이드(0.025 g, 0.056 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페리미딘(60 mg, 0.33 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45분 동안 80°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 45% EtOAc)로 정제하여, 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(6,7-디플루오로-1H-인돌-4-일)-5-[5-(트리플루오로메틸)페리미딘-2-일]-6,7-디하이드로-4H-페라졸로[4,3-c]페리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (br s, 1H), 8.50 (br s, 2H), 7.20–7.25 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.47 (m, 2H), 4.83 (br s, 2H), 4.36 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.02–2.40 (br s, 4H), 1.00 (br s, 6H). MS: (ES) m/z C₂₉H₂₆F₅N₆ [M + H]⁺에 대한 계산치 553.2, 실측치 553.2.

실시예 40

3-(7-클로로-5-플루오로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-[5-(트리플루오로메틸)페리미딘-2-일]-6,7-디하이드로-4H-페라졸로[4,3-c]페리딘의 합성



[0461]

[0462] 단계 a: THF 중 비닐마그네슘 브로마이드 용액(1 M, 37.7 mL, 37.7 mmol)을 -60°C에서 N₂ 하에서 무수 THF(40 mL) 중 1-브로모-4-클로로-2-플루오로-5-니트로-벤젠(3.00 g, 11.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 교반하고, 1.5시간에 걸쳐 -40°C로 가온시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭시키고, 1시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 에테르로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 4-브로모-7-클로로-5-플루오로-1H-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₈H₅BrClFN [M + H]⁺에 대한 계산치 247.9, 실측치 247.9.

[0463] 단계 b: 디옥산(8 mL) 중 4-브로모-7-클로로-5-플루오로-1H-인돌(300 mg, 1.2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보를란)(1.44 g, 0.368 mmol), 및 KOAc(356 mg, 3.6 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(120 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 밤새 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% DCM)로 정제하여, 7-클로로-5-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1H-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₁₄H₁₇BC₁FN₂O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 296.1, 실측치 296.1.

[0464] 단계 c: *p*-디옥산(6 mL) 및 물(0.7 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2H-페라졸로[4,3-c]페리딘-5(4H)-카르복실레이트(169 mg, 0.39 mmol), 7-클로로-5-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-

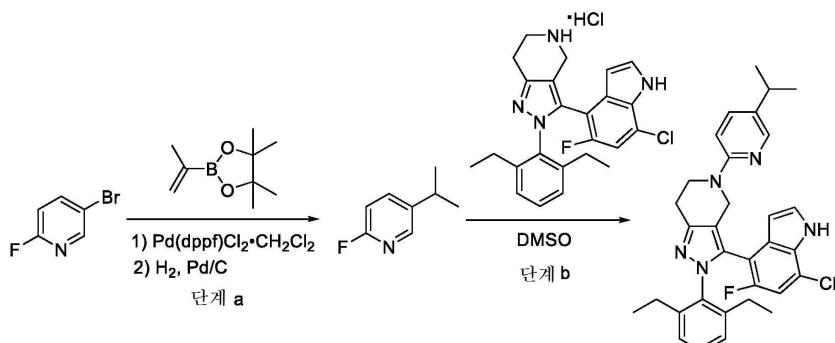
1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌(115 mg, 0.39 mmol), K₂CO₃(230 mg, 1.66 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(120 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100℃에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₉H₃₃C1FN₄O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 523.2, 실측치 523.2.

[0465] 상기 *tert*-부틸 3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5-카르복실레이트(90 mg, 0.17 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 4 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시켜, 3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₄H₂₅C1FN₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 423.2, 실측치 423.2.

[0466] 단계 d: 트리에틸아민(0.12 mL, 0.86 mmol)을 MeCN(1.3 mL) 중 3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(23 mg, 0.05 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리미딘(50 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45분 동안 85℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여, 3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-[5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일]-6,7-디하이드로-4*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (br s, 1H), 8.49 (br s, 2H), 7.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.43 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.05 (t, *J* = 5.8, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.15 (섹스텟, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.93 (섹스텟, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* C₂₉H₂₆C1FN₆ [M + H]⁺에 대한 계산치 569.2, 실측치 569.2.

실시예 41

3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(1-메틸에틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0469]

[0470] 단계 a: 디옥산(150 mL) 및 물(45 mL)의 혼합물 중 5-브로모-2-플루오로파리딘(10 g, 57 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(1-메틸에테닐)-1,3,2-디옥사보롤란(16 g, 93 mmol), 및 소듐 카르보네이트(18 g, 17 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(2.0 g, 2.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 1.5시간 동안 환류시켰다. 디옥산을 진공하에서 제거하고, 잔여물을 에테르 및 물 중에 취하였다. 유기상을 분리시키고, 염수로 세척하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산)로 정제하여, 2-플루오로-5-(1-메틸에테닐)파리딘을 획득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, *J*

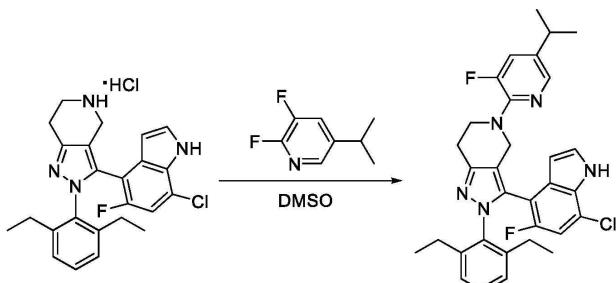
= 2.3 Hz, 1H), 7.82–7.88 (m, 1H), 6.89 (dd, *J* = 3.0, 8.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.15 (s, 3H).

[0471] EtOAc(100 mL)에 용해된 상기 2-플루오로-5-(1-메틸에테닐)파리딘(7.3 g, 53 mmol)에 10% Pd/C(Degussa 탑업 E101 NE/W, 700 mg)를 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 1 대기의 수소 하에서 교반하였다. 완료시, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 용매를 진공하에서 제거하여, 2-플루오로-5-(1-메틸에틸)파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.59–7.66 (dd, *J* = 3.0, 8.4 Hz, 1H), 2.88–3.00 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[0472] 단계 b: *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.050 mL, 0.23 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(0.5 mL) 중 3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(58 mg, 0.13 mmol), 2-플루오로-5-(1-메틸에틸)파리딘(240 mg, 1.7 mmol) 및 Li₂CO₃(28 mg, 0.38 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4일 동안 140°C 온도에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 10 내지 100% MTBE) 및 이후 HPLC(0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(1-메틸에틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 획득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.45–7.52 (m, 2H), 7.18–7.28 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.76–2.87 (m, 1H), 1.86–2.5 (m, 4H), 1.18–1.26 (m, 9H), 0.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* C₃₂H₃₄C1FN₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 542.2, 실측치 542.2.

0473] 실시예 42

3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(1-메틸에틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성

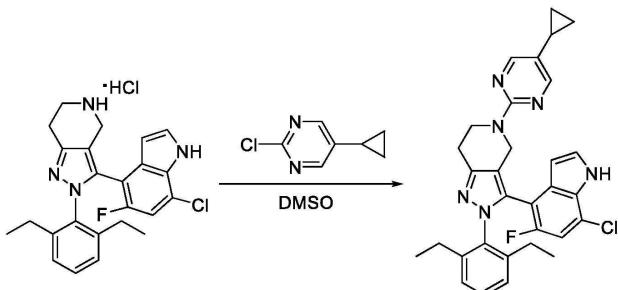


0475]

[0476] *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.050 mL, 0.29 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(0.5 mL) 중 3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(77 mg, 0.17 mmol), 2,3-디플루오로-5-(1-메틸에틸)파리딘(200 mg, 1.3 mmol) 및 Li₂CO₃(42 mg, 0.30 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 6시간 동안 140°C 온도에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 4 내지 60% MTBE)로 정제하여, 3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(1-메틸에틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 획득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 7.27–7.37 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.83–4.05 (m, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.96–2.5 (m, 4H), 1.25–1.37 (m, 9H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* C₃₂H₃₃C1F₂N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 560.2, 실측치 560.2.

0477] 실시예 43

3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-5-(5-사이클로프로필파리미딘-2-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트

라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘의 합성

[0479]

[0480]

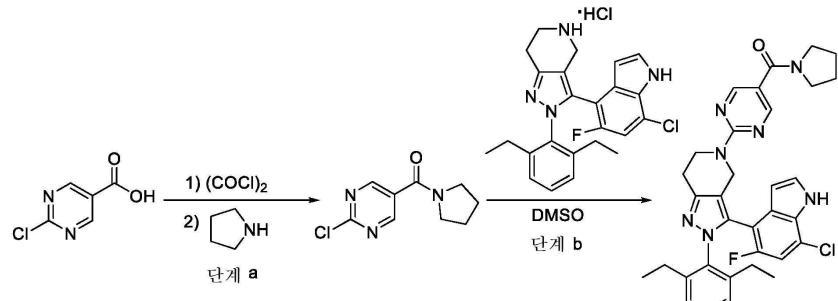
N,N-디아이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.58 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(5 mL) 중 3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드(30 mg, 0.07 mmol), 2-클로로-5-사이클로프로필피리미딘(20 mg, 0.13 mmol), 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 100°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 45% EtOAc)로 정제한 후, MeOH에서의 분쇄로 3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-5-(5-사이클로프로필피리미딘-2-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 생성시켰다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.12-7.32 (m, 5H), 6.87 (dd, *J* = 8.5, 15.4 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.03 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.91-2.54 (br, m, 4H), 1.66 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.89 (m, 2H), 0.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.58 (m, 2H). MS: (ES) *m/z* C₃₁H₃₁C1FN₆ [M + H]⁺에 대한 계산치 541.2, 실측치 541.2.

[0481]

실시예 44

[0482]

(2-(3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-일)피리미딘-5-일)(파롤리딘-1-일)메타논의 합성

[0483]

[0484]

단계 a: 옥살릴 클로라이드(1 mL, 11.8 mmol)를 디클로로메탄(10 mL) 및 이후 DMF(0.1 mL) 중 2-클로로피리미딘-5-카르복실산(500 mg, 3.2 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 감압하에서의 용매의 제거 후, 잔여물을 디클로로메탄(5 mL)에 용해시켰다.

[0485]

-40°C에서 상기 산 클로라이드 용액을 디클로로메탄(20 mL) 중 파롤리딘(1 mL) 및 DIEA(1 mL, 5.8 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 -40°C에서 교반하고, 시트르산 수용액으로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여, (2-클로로피리미딘-5-일)(파롤리딘-1-일)메타논을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₉H₁₁C1N₃O [M + H]⁺에 대한 계산치 212.1, 실측치 212.1.

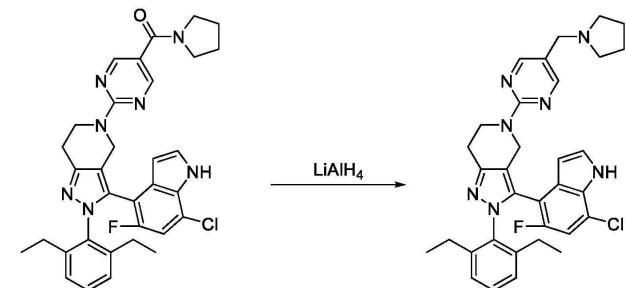
[0486]

N,N-디아이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.58 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(5 mL) 중 3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드(45 mg, 0.11 mmol), (2-클로로피리미딘-5-일)(파롤리딘-1-일)메타논(80 mg, 0.38 mmol), 및 Li₂CO₃(30 mg, 0.41

mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 85°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 75% EtOAc)로 정제한 후, MeOH에서의 분쇄로 (2-(3-(7-클로로-5-플루오로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5(4H)-일)피리미딘-5-일)(피롤리딘-1-일)메타논을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (2, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.13 – 7.32 (m, 3H), 6.84–6.90 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 2.2, 3.2 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.24 – 4.47 (m, 2H), 3.48 – 3.63 (m, 6H), 3.05 (t, J = 6.0, 2H), 2.40 – 2.51 (m, 2H), 1.92 – 2.17 (m, 4H), 1.23 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.76 (t, J = 8.0 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* C₃₃H₃₄C1FN₇O [M + H]⁺에 대한 계산치 598.2, 실측치 598.2.

[0487] 실시예 45

[0488] 3-(7-클로로-5-플루오로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-[5-(피롤리딘-1-일메틸)피리미딘-2-일]-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘의 합성

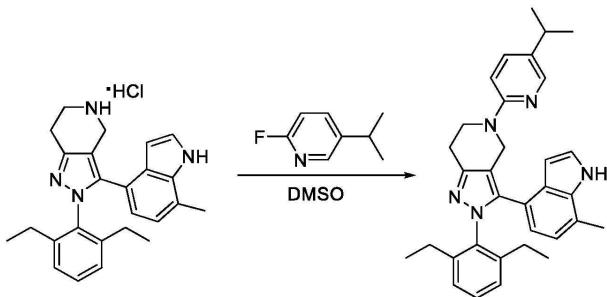


[0489]

[0490] THF(2 mL) 중 [2-[3-(7-클로로-5-플루오로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]피리미딘-5-일]-피롤리딘-1-일-메타논(0.025 g, 0.042 mmol)의 혼합물에 에테르 중 LiAlH₄의 용액(2 M, 0.15 mL, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이후, 이를 물로 켄칭시키고, EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시키고, 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(DCM 중 0 대지 30% MeOH)로 정제하여, 3-(7-클로로-5-플루오로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-[5-(피롤리딘-1-일메틸)피리미딘-2-일]-6,7-디하이드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (br s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 2.8, 2.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.50 (br s, 2H), 3.03 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.36–2.60 (m, 6H), 2.15 (섹스텟, J = 7.6 Hz, 1H), 1.92 (섹스텟, J = 7.6 Hz, 1H), 1.81 (br s, 4H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.74 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* C₃₃H₃₆C1FN₇ [M + H]⁺에 대한 계산치 584.2, 실측치 584.2.

[0491] 실시예 46

[0492] 3-(7-메틸-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(1-메틸에틸)피리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-4H-피라졸로[4,3-c]피리딘의 합성



[0493]

[0494]

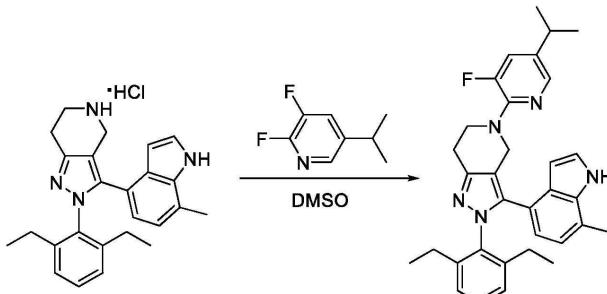
N,N-디이소프로필에틸아민(0.06 mL, 0.35 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(0.25 mL) 중 3-(7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-2(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피리딘 하이드로클로라이드(51 mg, 0.12 mmol), 2-플루오로-5-(1-메틸에틸)피리딘(100 mg, 0.73 mmol) 및 Li₂CO₃(24 mg, 0.32 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 23시간 동안 140°C 온도에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 70% MTBE)로 정제하여, 3-(7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(1-메틸에틸)피리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피리딘을 획득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.08 (br s, 2H), 6.74 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.06-2.40 (br s, 4H), 1.17-1.24 (m, 6H), 0.79-1.13 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₃H₃₈N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 504.3, 실측치 504.3.

[0495]

실시예 47

[0496]

3-(7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(1-메틸에틸)피리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피리딘의 합성



[0497]

[0498]

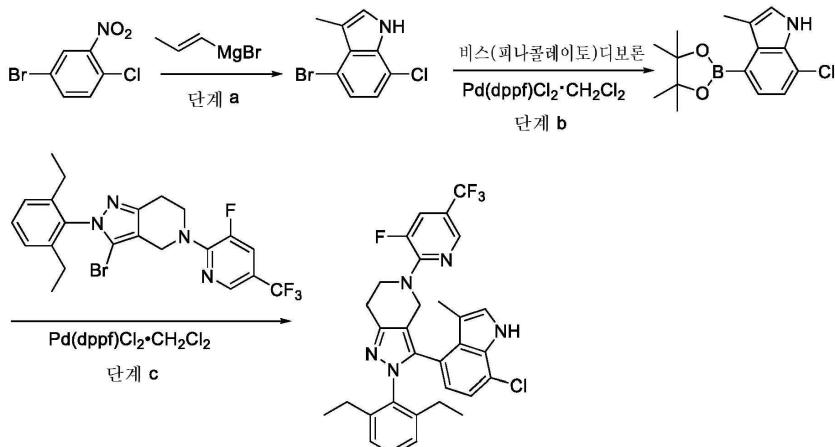
N,N-디이소프로필에틸아민(0.050 mL, 0.29 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(0.50 mL) 중 3-(7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-2(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피리딘 하이드로클로라이드(49 mg, 0.12 mmol), 2,3-디플루오로-5-(1-메틸에틸)피리딘(100 mg, 0.64 mmol) 및 Li₂CO₃(34 mg, 0.46 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 23시간 동안 130°C 온도에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 70% MTBE)로 정제하여, 3-(7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(1-메틸에틸)피리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피리딘[4,3-*c*]피리딘을 획득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (br s, 2H), 6.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.38 (br s, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (br s, 4H), 1.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.99 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₃H₃₇N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 522.3, 실측치 522.3.

[0499]

실시예 48

[0500]

3-(7-클로로-3-메틸-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-

4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성

[0501]

[0502] 단계 a: THF 중 1-프로페닐마그네슘 브로마이드 용액(0.5 M, 50 mL, 25 mmol)을 N₂ 하에서 무수 THF(100 mL) 중 5-브로모-2-클로로니트로벤젠(2.0 g, 8.5 mmol)의 용액에 신속히 첨가하고, -60°C에서 강하게 교반하였다. 반응 혼합물을 35분 동안 -40 내지 -50°C에서 교반한 후, 포화 NH₄Cl 용액 및 100 mL 물로 켄칭시키고, 실온으로 가온시켰다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 에테르로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 2 내지 4% MTBE)로 정제하여, 4-브로모-7-클로로-3-메틸-1*H*-인돌을 획득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (br s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H).

[0503]

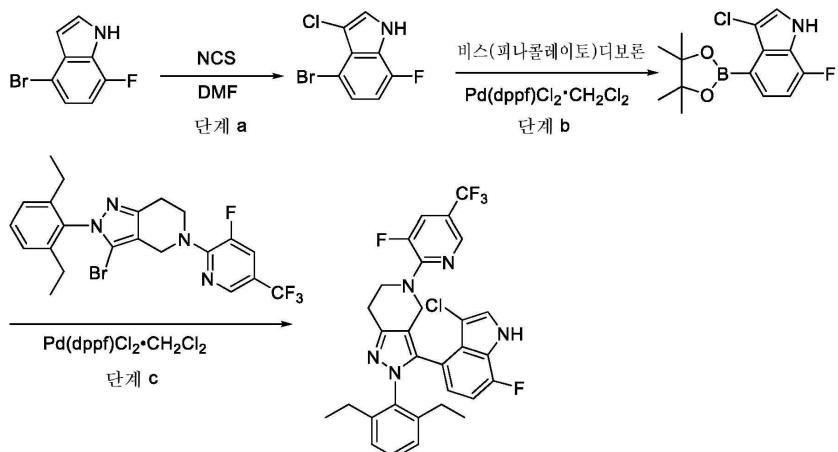
단계 b: 디옥산(4 mL) 중 4-브로모-7-클로로-3-메틸-1*H*-인돌(420 mg, 1.7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(650 mg, 2.6 mmol), 및 KOAc(500 mg, 5.1 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(250 mg, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 3시간 동안 100°C에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 4% MTBE)로 정제하여, 7-클로로-3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₁₅H₂₀BClNO₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 292.1, 실측치 292.1.

[0504]

단계 c: p-디옥산(3 mL) 및 물(1 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘(51 mg, 0.10 mmol), 7-클로로-3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌(52 mg, 0.18 mmol), K₂CO₃(43 mg, 0.31 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(31 mg, 0.038 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 1시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 12% EtOAc)로 정제한 후, 메탄올로 분쇄시켜, 3-(7-클로로-3-메틸-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (d, J = 14 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.85-4.04 (m, 2H), 2.90-3.16 (m, 2H), 2.11-2.45 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.89-2.00 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.71 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS: (ES) m/z C₃₁H₂₉ClF₄N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 582.2, 실측치 582.2.

실시예 49

3-(7-플루오로-3-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0507]

[0508]

단계 a: DMF(5 mL) 중 4-브로모-7-플루오로-1*H*-인돌(1.0 g, 4.7 mmol)의 용액에 *N*-클로로숙신이미드(690 mg, 5.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 경우, 혼합물을 EtOAc 및 물에 희석시키고, 유기상을 분리시키고, EtOAc를 감압하에서 제거하였다. 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 4 내지 20% MTBE)로 정제하여, 4-브로모-3-클로로-7-플루오로-1*H*-인돌을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (br s, 1H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.4 Hz, 10, 1H).

[0509]

단계 b: 디옥산(15 mL) 중 4-브로모-3-클로로-7-플루오로-1*H*-인돌(810 mg, 3.3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(920 mg, 3.6 mmol), 및 KOAc(980 mg, 10 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(820 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 1시간 동안 100°C에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 2 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 3-클로로-7-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.00 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.0, 12 Hz, 1H), 1.33 (s, 12H).

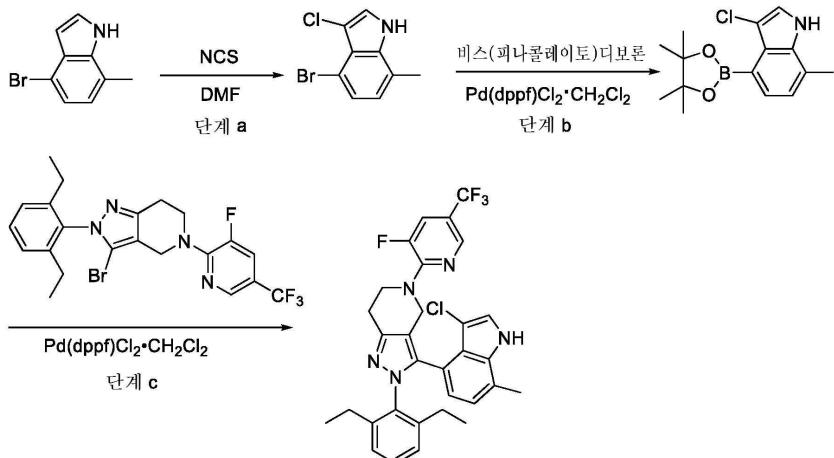
[0510]

단계 c: *p*-디옥산(3 mL) 및 물(1 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘(52 mg, 0.10 mmol), 3-클로로-7-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌(50 mg, 0.16 mmol), K₂CO₃(51 mg, 0.37 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(39 mg, 0.048 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 1시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 4 내지 60% EtOAc)로 정제한 후, 메탄올로 분쇄시켜, 3-(3-클로로-7-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 2.0, 13 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 2.6, 6.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.8, 11 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.97-4.15 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 2H), 2.29-2.54 (m, 3H), 2.01-2.15 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.2, 3H), 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* C₃₀H₂₆C₁F₅N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 586.2, 실측치 586.2.

실시예 50

[0512]

3-(3-클로로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0513]

[0514]

단계 a: DMF(5 mL) 중 4-브로모-7-메틸-1*H*-인돌(750 mg, 3.6 mmol)의 용액에 *N*-클로로숙신이미드(500 mg, 3.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 경우, 혼합물을 EtOAc 및 물에 희석시키고, 유기상을 분리시키고, EtOAc를 감압하에서 제거하였다. 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 4 대지 20% MTBE)로 정제하여, 4-브로모-3-클로로-7-메틸-1*H*-인돌을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

[0515]

단계 b: 디옥산(7 mL) 중 4-브로모-3-클로로-7-메틸-1*H*-인돌(700 mg, 2.9 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(870 mg, 3.4 mmol), 및 KOAc(1.1 g, 11 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(350 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 14시간 동안 100°C에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 4 대지 30% MTBE)로 정제하여, 3-클로로-7-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.33 (s, 12 H).

[0516]

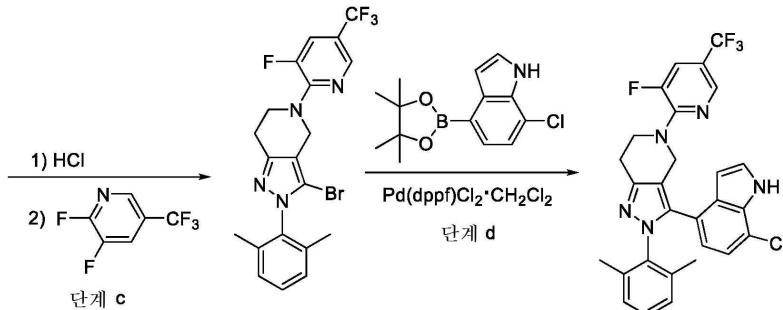
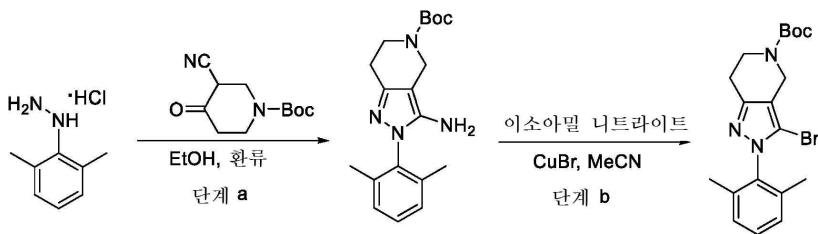
단계 c: *p*-디옥산(3 mL) 및 물(1 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘(56 mg, 0.11 mmol), 3-클로로-7-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌(60 mg, 0.21 mmol), K₂CO₃(51 mg, 0.37 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(53 mg, 0.064 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 3.5시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 4 대지 14% EtOAc) 및 이후 HPLC(0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 3-(3-클로로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.61 (d, J = 14 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 3.4, 6.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.94-4.14 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 2H), 2.33-2.55 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.03-2.16 (m, 1H), 1.30 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.77 (t, J = 8.0 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* C₃₁H₂₉ClF₄N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 582.2, 실측치 582.2.

[0517]

실시예 51

[0518]

3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0519]

[0520]

단계 a: *N,N*-디이소프로필에틸아민(6 mL, 34.5 mmol)을 자기 교반하에서 250 mL 등근 바닥 플라스크에서 (2,6-디메틸페닐)하이드라진 하이드로클로라이드(5 g, 28.9 mmol), *tert*-부틸 3-시아노-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(5 g, 22.3 mmol) 및 EtOH(60 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 환류하에서 교반하였다. 빙초산(6 mL, 104 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 또 다른 2시간 동안 환류하에서 교반하였다. 감압하에서의 용매의 제거 후, 잔여물을 EtOAc에 용해시키고, 수성 NaOH(2N), 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 55% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-아미노-2-(2,6-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₁₉H₂₇N₄O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 343.2, 실측치 343.2.

[0521]

주의: 디아조늄 형성은 잠재적으로 위험할 수 있으니, 주의해서 취급하고, 적절한 개인 보호 장비를 착용한다!

[0522]

단계 b: 이소펜틸 니트라이트(96%, 4 mL, 28.6 mmol)를 자기 교반하에서 250 mL 등근 바닥 플라스크에서 *tert*-부틸 3-아미노-2-(2,6-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(3 g, 8.8 mmol), CuBr(4 g, 27.9 mmol) 및 MeCN(50 mL)의 혼합물에 실온에서 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 세척하고, 포화 NH₄Cl 용액으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 2 내지 25% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₁₉H₂₅BrN₃O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 406.1, 실측치 406.1.

[0523]

단계 c: *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(1.5 g, 3.7 mmol)를 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 5 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 3-브로모-2-(2,6-디메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₁₄H₁₇BrN₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 306.1, 실측치 306.1.

[0524]

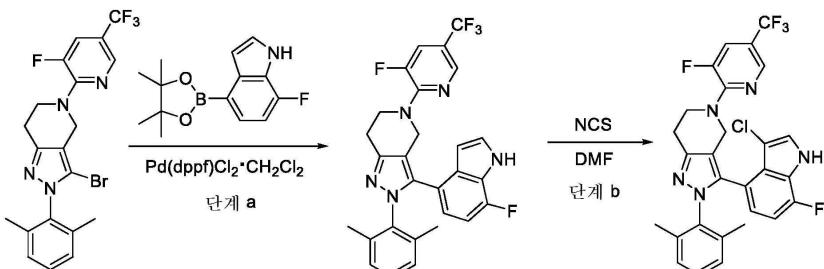
N,N-디이소프로필에틸아민(0.2 mL, 1.15 mmol)을 자기 교반하에서 MeCN(10 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드(1 g, 2.9 mmol), 2,3-디플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘(1.1 g, 6 mmol), 및 K₂CO₃(1.38 g, 10 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 85°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 2 내지 15% EtOAc)로 정제하여, 3-브로모-2-(2,6-디메틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루

오로메틸)페리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₀H₁₇BrF₄N₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 469.1, 실측치 469.1.

[0525] 단계 d: *p*-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디메틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘(50 mg, 0.11 mmol), 7-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1*H*-인돌(50 mg, 0.18 mmol), 및 K₂CO₃(180 mg, 1.3 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(40 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 2.0, 13.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (br s, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.52-6.57 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.06 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.96 (br m, 6H). MS: (ES) *m/z* C₂₈H₂₃ClF₄N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 540.2, 실측치 540.2.

[0526] 실시예 52

[0527] 3-(3-클로로-7-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘의 합성



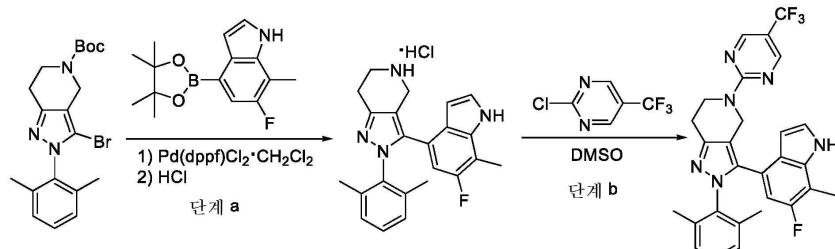
[0528]

[0529] 단계 a: *p*-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디메틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘(100 mg, 0.22 mmol), 7-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1*H*-인돌(100 mg, 0.38 mmol), K₂CO₃(200 mg, 1.45 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(50 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 40% EtOAc) 및 이후 HPLC(0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(7-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.19 (dt, *J* = 1.1, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 2.0, 13.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (br, 2H), 6.70 (dd, *J* = 8.1, 10.7 Hz, 1H), 6.50-6.59 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.96 (br m, 6H). MS: (ES) *m/z* C₂₈H₂₃F₅N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 524.2, 실측치 524.2.

[0530] 단계 b: N-클로로숙신이미드(33 mg, 0.25 mmol)를 DMF(5 mL) 중 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(7-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘(30 mg, 0.06 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 6시간 동안 60°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 40% EtOAc) 및 이후 HPLC(0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 3-(3-클로로-7-

루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 8.16 (dt, J = 1.0, 2.0 Hz, 1H), 7.18-7.41 (m, 2H), 7.03-7.13 (m, 2H), 6.70-6.86 (m, 2H), 6.58 (ddd, J = 0.7, 4.6, 8.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.84-4.21 (m, 2H), 3.06-3.21 (m, 2H), 2.22 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.87 (d, J = 0.7 Hz, 3H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClF}_5\text{N}_5$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 558.1, 실측치 558.2.

[0531] 실시예 53

[0532] 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)페리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘의 합성

[0533]

[0534]

단계 a: *p*-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(440 mg, 1.08 mmol), 6-플루오로-7-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1*H*-인돌(260 mg, 0.94 mmol), K_2CO_3 (500 mg, 3.6 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 복합체(200 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N_2)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 20% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_2$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 475.2, 실측치 475.2.

[0535]

상기 *tert*-부틸 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 $\text{HCl}(4\text{N}$, 5 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_4$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 375.2, 실측치 375.2.

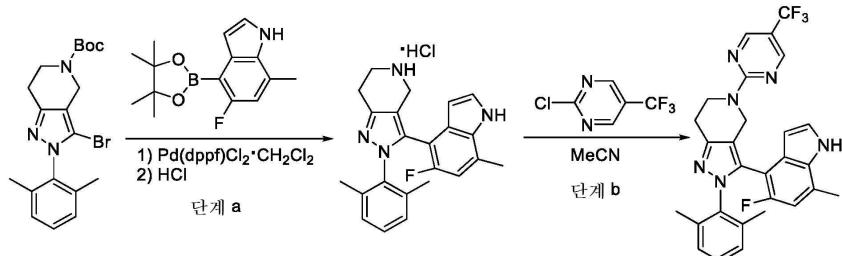
[0536]

단계 b: *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.2 mL, 1.15 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO (5 mL) 중 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘 하이드로클로라이드(50 mg, 0.12 mmol), 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페리미딘(45 mg, 0.25 mmol), 및 Li_2CO_3 (30 mg, 0.41 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 75°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 40% EtOAc) 및 이후 HPLC(0.1% TFA를 갖는 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$)로 정제하여, 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(6-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)페리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.04-7.18 (m, 3H), 6.46-6.53 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.42 (br, 2H), 3.11 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.92-2.13 (br m, 6H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_6$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 521.2, 실측치 521.2.

[0537] 실시예 54

[0538]

3-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0539]

[0540]

단계 a: *p*-디옥산(8 mL) 및 물(2 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,5-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(430 mg, 1.0 mmol), 5-플루오로-7-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1*H*-인다졸(220 mg, 0.80 mmol), 및 K₂CO₃(420 mg, 3.0 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(250 mg, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 15시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 10 내지 60% MTBE)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5-(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₈H₃₂FN₄O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 475.3, 실측치 475.3.

[0541]

상기 *tert*-부틸 3-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5-(4*H*)-카르복실레이트를 디클로로메탄(50 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 4 mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 1일 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 3-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₃H₂₄FN₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 375.2, 실측치 375.2.

[0542]

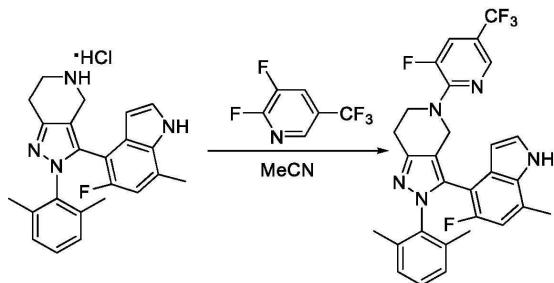
단계 b: N,N-디이소프로필에틸아민(0.040 mL, 0.23 mmol)을 자기 교반하에서 아세토니트릴(1 mL) 중 3-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(48 mg, 0.12 mmol), 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리미딘(25 mg, 0.14 mmol) 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 80°C에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 4 내지 100% MTBE)로 정제한 후, 헥산 중 MTBE로 분쇄하여 3-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘을 획득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (br s, 2H), 7.38 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.84 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.3-4.5 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). MS: (ES) *m/z* C₂₈H₂₅FN₆ [M + H]⁺에 대한 계산치 521.2, 실측치 521.2.

[0543]

실시예 55

[0544]

3-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0545]

[0546]

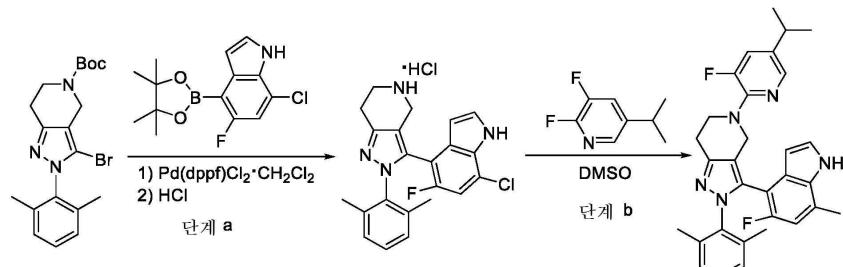
N,N-디이소프로필에틸아민(0.040 mL, 0.23 mmol)을 자기 교반하에서 아세토니트릴(1 mL) 중 3-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인다졸-4-일)-2(2,6-디메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드(48 mg, 0.12 mmol) 및 2,3-디플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘(94 mg, 0.51 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 80°C에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 60% MTBE)로 정제한 후, 헥산 중 MTBE로 분쇄하여 3-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-5-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 획득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 1.9, 13 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.84 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). MS: (ES) *m/z* C₂₉H₂₅F₅N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 538.2, 실측치 538.2.

[0547]

실시예 56

[0548]

3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(1-메틸에틸)피리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘의 합성



[0549]

[0550]

단계 a: *p*-디옥산(10 mL) 및 물(2 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,5-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(500 mg, 1.2 mmol), 7-클로로-5-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌(470 mg, 1.6 mmol), 및 K₂CO₃(500 mg, 3.6 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(300 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2.5시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 유기상을 분리시키고, 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 10 내지 60% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₇H₂₉C1FN₄O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 495.2, 실측치 495.2.

[0551]

상기 *tert*-부틸 3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-(4*H*)-카르복실레이트를 디클로로메탄(50 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 5 mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 3-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₂H₂₁C1FN₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 395.1, 실측치 395.1.

[0552]

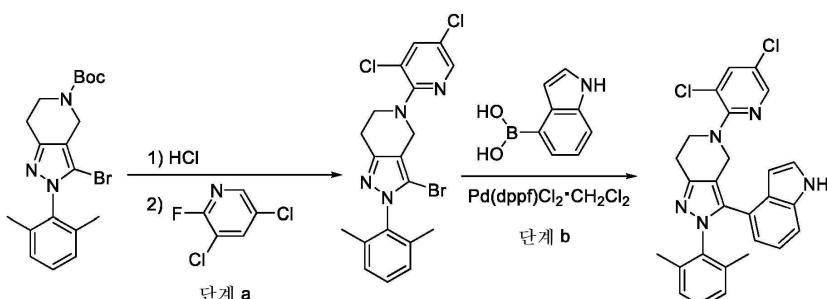
단계 b: *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.04 mL, 0.23 mmol)을 자기 교반하에서 DMSO(1 mL) 중 3-(7-클로로-5-플루오로-1H-인돌-4-일)-2(2,6-디메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드(48 mg, 0.12 mmol), 2,3-디플루오로-5-(1-메틸에틸)피리딘(50 mg, 0.32 mmol) 및 Li₂CO₃(20 mg, 0.27 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 14시간 동안 140°C 온도에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 4 내지 100% MTBE) 및 이후 HPLC(0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 3-(7-클로로-5-플루오로-1H-인돌-4-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-5-(3-플루오로-5-(1-메틸에틸)피리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 획득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.19 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 1.8, 14 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.8-4.1 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.9-3.0 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₀H₂₉ClF₂N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 532.2, 실측치 532.2.

[0553]

실시예 57

[0554]

5-(3,5-디클로로-2-피리딜)-2-(2,6-디메틸페닐)-3-(1H-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘의 합성



[0555]

단계 a: *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(1.5 g, 3.7 mmol)를 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 5 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 3-브로모-2-(2,6-디메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₁₄H₁₂BrN₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 306.1, 실측치 306.1.

[0557]

N,N-디이소프로필에틸아민(0.2 mL, 1.15 mmol)을 자기 교반하에서 MeCN(10 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 하이드로클로라이드(1 g, 2.9 mmol), 3,5-디클로로-2-플루오로피리딘(1.1 g, 6.6 mmol), 및 K₂CO₃(1.38 g, 10 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 90°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 2 내지 25% EtOAc)로 정제하여, 3-브로모-5-(3,5-디클로로피리딘-2-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₁₉H₁₈BrCl₂N₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 451.0, 실측치 451.1.

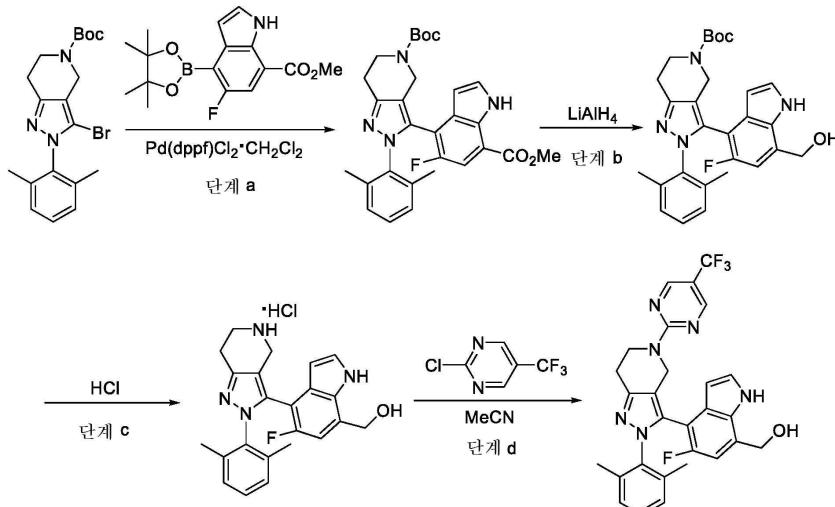
[0558]

단계 b: 디옥산(5 mL) 및 물(2 mL) 중 3-브로모-5-(3,5-디클로로피리딘-2-일)-2-(2,6-디메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘(80 mg, 0.18 mmol), 인돌-4-보론산(26 mg, 0.18 mmol), 및 소듐 카르보네이트(47 mg, 0.44 mmol)의 탈기된 용액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(13 mg, 0.018 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼징시키고, 80°C로 가열하였다. 18시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(20 mL)로 희석시켰다. 유기층을 물(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에서 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 젤 플러그를 통해 통과시키고, EtOAc로 헹구하였다. 여과액을 농축시키고, 역상 HPLC(0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 표제 화합물을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (ddd, *J* = 15.9, 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (t, *J*

= 7.7 Hz, 2H), 7.13 (br s, 1H), 7.01–6.94 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.88 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.7 Hz, 2H). 2.06 (br s, 6H), MS: (ES) m/z C₂₇H₂₃Cl₂N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 488.14, 실측치 488.5.

[0559] 실시예 58

[0560] [4-[2-(2,6-디메틸페닐)-5-[5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일]-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-3-일]-5-플루오로-1H-인돌-7-일]메탄올의 합성



[0561]

[0562]

단계 a: *p*-디옥산(3 mL) 및 물(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-카르복실레이트(90 mg, 0.22 mmol), 메틸 5-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-7-카르복실레이트(70 mg, 0.22 mmol)(중간체 실시예 2), 및 K₂CO₃(150 mg, 1.1 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(70 mg, 0.085 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 80% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(5-플루오로-7-메톡시카르보닐-1H-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₉H₃₂FN₄O₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 519.2, 실측치 519.2.

[0563]

단계 b: 상기 *tert*-부틸 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(5-플루오로-7-메톡시카르보닐-1H-인돌-4-일)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-카르복실레이트(38 mg, 0.073 mmol)를 THF(3 mL)에 용해시키고, 0°C에서 에테르 중 LiAlH₄의 용액(2 M, 0.15 mL, 0.30 mmol)으로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 20분 동안 0°C에서 교반하였다. 이후, 이를 메탄올로 켄칭시켰고, EtOAc 및 염수로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시키고, 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 2-(2,6-디메틸페닐)-3-[5-플루오로-7-(하이드록시메틸)-1H-인돌-4-일]-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₈H₃₂FN₄O₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 491.2, 실측치 491.2.

[0564]

단계 c: 상기 *tert*-부틸 2-(2,6-디메틸페닐)-3-[5-플루오로-7-(하이드록시메틸)-1H-인돌-4-일]-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-카르복실레이트(21 mg, 0.042 mmol)를 디클로로메탄(1 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 3 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시켜, [4-[2-(2,6-디메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로파라졸로[4,3-c]파리딘-3-일]-5-플루오로-1H-인돌-7-일]메탄올 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₃H₂₄FN₄O [M + H]⁺에 대한 계산치 391.2, 실측치 391.2.

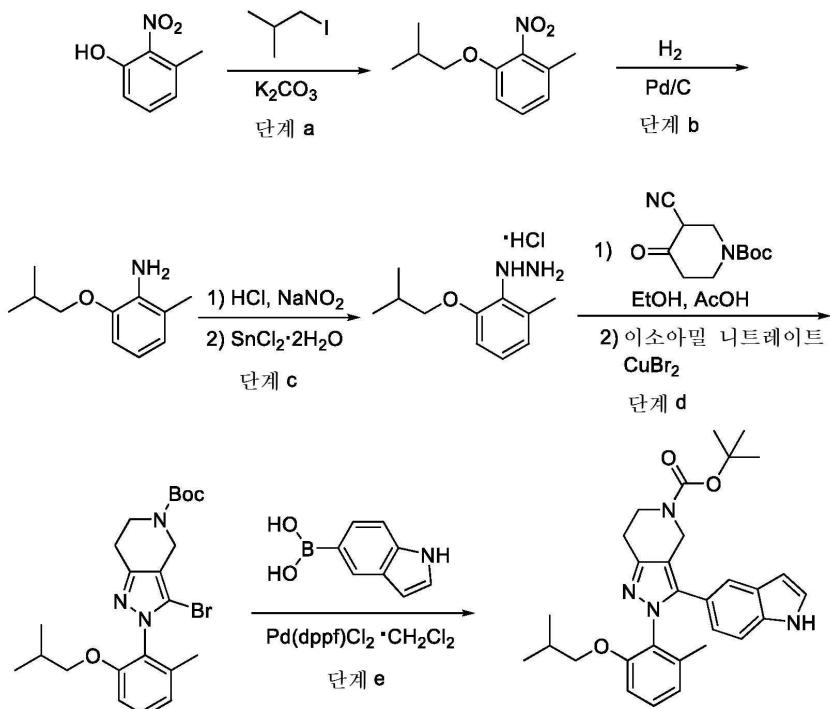
[0565]

단계 d: 트리에틸아민(0.12 mL, 0.85 mmol)을 MeCN(2 mL) 중 [4-[2-(2,6-디메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-

피라졸로[4,3-*c*]페리딘-3-일]-5-플루오로-1*H*-인돌-7-일]메탄올 하이드로클로라이드(20 mg, 0.044 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페리미딘(60 mg, 0.32 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 85°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 90% EtOAc)로 정제하여, [4-[2-(2,6-디메틸페닐)-6-[5-(트리플루오로메틸)페리미딘-2-일]-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-3-일]-5-플루오로-1*H*-인돌-7-일]메탄올을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (br s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.64 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.55-3.76 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.69 (s, 3H). MS: (ES) *m/z* C₂₈H₂₅F₄N₆O [M + H]⁺에 대한 계산치 537.2, 실측치 537.2.

[0566] 실시예 59

[0567] *tert*-부틸 3-(6, 7-디하이드로-3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트의 합성



[0568]

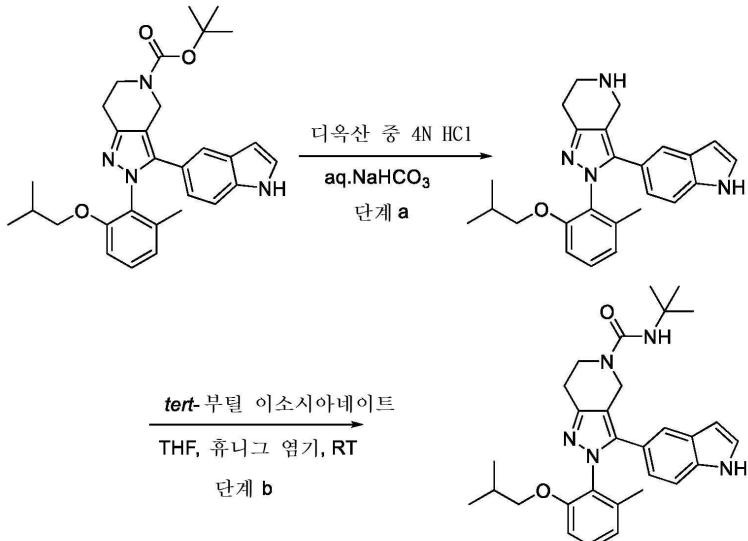
[0569] 단계 a: 아세톤(500 mL) 중 3-메틸-2-니트로-페놀(50 g, 326 mmol), 1-요오도-2-메틸-프로판(184 g, 1 mol) 및 Cs₂CO₃(326 g, 1 mol)의 혼합물을 환류하에서 밤새 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과액을 수집하고, 감압하에서 농축시켰다. 획득된 고체를 EtOAc에 재용해시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 회전 증발기에서 농축시켜, 1-이소부톡시-3-메틸-2-니트로-벤젠을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[0570]

단계 b: 1-이소부톡시-3-메틸-2-니트로-벤젠(130.4 g, 623 mmol), 10% Pd/C(25 g, 50% 습윤) 및 EtOH(750 mL)를 함유하는 압력 용기를 3시간 동안 45 psi에서 수소 대기하에서 진탕시켰다. 이후, 이를 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과액을 수거하고, 감압하에서 농축시켜, 2-이소부톡시-6-메틸-아닐린을 생성시켰다. C₁₁H₁₈NO [M + H]⁺ 180.2, 실측치 180.2.

주의: 디아조늄 형성은 잠재적으로 위험할 수 있으니, 주의해서 취급하고, 적절한 개인 보호 장비를 착용한다!

- [0572] 단계 c: -10°C에서 100 mL의 농축 HCl에 이소부톡시-6-메틸 아닐린(26.4 g, 147 mmol)을 나누어 첨가하여 교반 가능한 혼탁액을 획득하였다. 동일 온도에서 30분 동안 교반한 후, 물(25 mL) 중 NaNO₂(12.2 g, 176 mmol)의 용액을 20분 내에 적가하여, 디아조늄 염을 획득하였다.
- [0573] 상기 디아조늄 염에 농축 HCl(120 mL) 중 SnCl₂.2H₂O(83 g, 368 mmol)를 나누어 첨가하였다. 이후, 획득된 혼합물을 -10°C에서 10분 및 이후 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 DCM(400 mL) 및 물로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 회전 증발기 상에서 농축시켜, (2-이소부톡시-6-메틸-페닐)하이드로클로라이드를 생성시켰다. C₁₁H₁₉N₂O [M + H]⁺ 195.1, 실측치 195.1.
- [0574] 단계 d: 실온에서 EtOH(60 mL) 및 빙초산(12 mL, 208 mmol) 중 (2-이소부톡시-6-메틸페닐)하이드로클로라이드(8 g, 39.9 mmol)의 교반된 혼탁액에 *tert*-부틸 3-시아노-4-옥소페리딘-1-카르복실레이트(5 g, 22.3 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 환류하에서 교반하였다. 감압하에서 용매의 제거 후, 잔여물을 EtOAc에 용해시키고, 수성 NaOH(2 N), 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 55% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-아미노-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₂H₃₃N₄O₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 401.2, 실측치 401.2.
- [0575] 주의: 디아조늄 형성은 잠재적으로 위험할 수 있으니, 주의해서 취급하고, 적절한 개인 보호 장비를 착용한다!
- [0576] 이소아밀 니트라이트(96%, 4 mL, 28.6 mmol)를 자기 교반하에서 250 mL 동근 바닥 플라스크에서 *tert*-부틸-3-아미노-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(3 g, 8.1 mmol), CuBr(4 g, 27.9 mmol) 및 MeCN(50 mL)의 혼합물에 실온에서 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 포화 NH₄Cl 용액으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 2 내지 25% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-브로모-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₂H₃₁BrN₃O₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 464.1, 실측치 464.2.
- [0577] 단계 e: *p*-디옥산(4 mL) 및 물(1 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(125 mg, 0.32 mmol), 1*H*-인돌-5-일-5-보론산(74 mg, 0.48 mmol), 및 Na₂CO₃(85 mg, 0.81 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(26 mg, 0.032 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 6시간 동안 95°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 20% 내지 40% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(6, 7-디하이드로-3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.54-4.65 (m, 2H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.67-3.70 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.86 (dd, *J* = 3.5, 6.6 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₀H₃₇N₄O₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 501.28, 실측치 501.2.
- [0578] 실시예 60
- [0579] *tert*-부틸-3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복사미드의 합성



[0580]

[0581]

단계 a: 상기 *tert*-부틸-6,7-디하이드로-3-(1H-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-2H-페라졸로[4,3-c]페리딘-5(4H)-카르복실레이트를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, TFA(4N, 5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 완료 후, 용매를 물 및 수성 NaHCO₃로 희석시키고, 디클로로메탄(2x50 mL)으로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 진공하에서 건조시켜, 4,5,6,7-테트라하이드로-3-(1H-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-2H-페라졸로[4,3-c]페리딘을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₅H₂₉CIN₄O [M + H]⁺에 대한 계산치 401.2, 실측치 401.3.

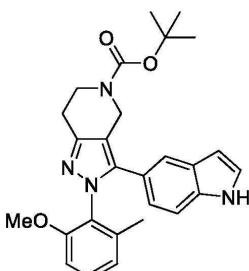
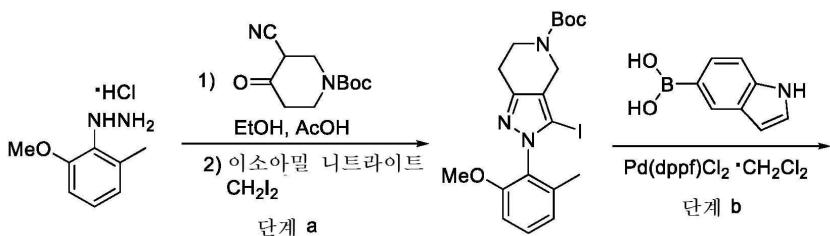
[0582]

단계 b: 무수 THF(1.5 mL) 중 4,5,6,7-테트라하이드로-3-(1H-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-2H-페라졸로[4,3-c]페리딘(30 mg, 0.074 mmol)의 교반된 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(24 mg, 0.185 mmol) 및 *tert*-부틸 이소시아네이트(10 mg, 0.089 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 HPLC(20-100% H₂O/ACN)로 정제하고, 동결 건조시켜, *N*-*tert*-부틸-6,7-디하이드로-3-(1H-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-2H-페라졸로[4,3-c]페리딘-5(4H)-카르복사미드를 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 1.5, 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 3.2, 10.8 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 15.2, 29.2 Hz, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 0.86 (dd, *J* = 3.5, 6.6 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₀H₃₈N₅O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 500.29, 실측치 500.2.

[0583] 실시예 61

[0584]

tert-부틸 3-(6, 7-디하이드로-3-(1H-인돌-5-일)-2-(2-메톡시-6-메틸페닐)-2H-페라졸로[4,3-c]페리딘-5(4H)-카르복실레이트의 합성



[0585]

[0586]

단계 a: 실온에서 EtOH(50 mL) 및 빙초산(10 mL, 208 mmol) 중 1-(2-메톡시-6-메틸페닐)하이드라진 하이드로클로라이드(3.77 g, 20.0 mmol)의 교반된 혼탁액에 *tert*-부틸 3-시아노-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(4.5 g, 22.0 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 환류하에서 교반하였다. 감압하에서 용매의 제거 후, 잔여물을 EtOAc에 용해시키고, 수성 NaOH(2 N), 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 55% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-아미노-2-(2-메톡시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₁₉H₂₇N₄O₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 359.2, 실측치 359.2.

[0587]

주의: 디아조늄 형성을 잠재적으로 위험할 수 있으니, 주의해서 취급하고, 적절한 개인 보호 장비를 착용한다!

[0588]

이소아밀 니트라이트(3.2 g, 27.8 mmol)를 자기 교반하에서 250 mL 등근 바닥 플라스크에서 *tert*-부틸-3-아미노-2-(2-메톡시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(5.0 g, 13.9 mmol), CH₂I₂(14.9 g, 55.7 mmol) 및 MeCN(60 mL)의 혼합물에 실온에서 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 포화 NH₄Cl 용액으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 2 내지 25% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-요오도-2-(2-메톡시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₁₉H₂₅IN₃O₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 469.1, 실측치 469.3.

[0589]

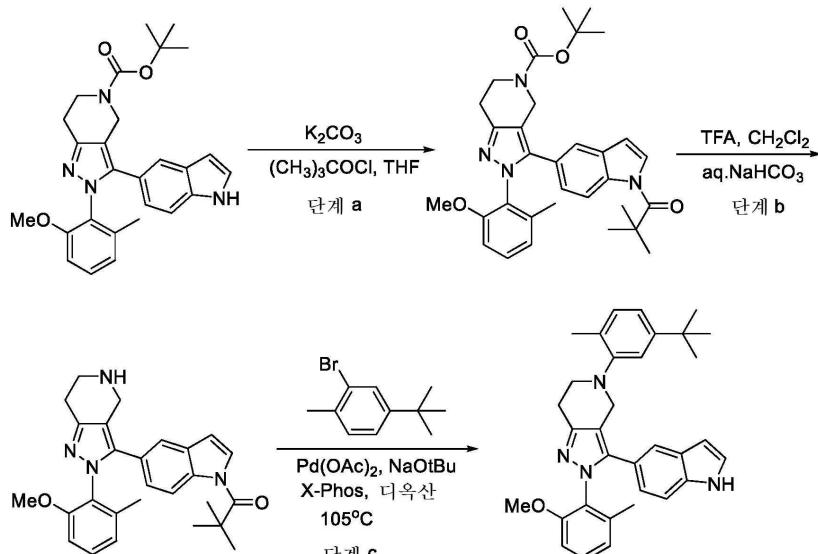
단계 b: *p*-디옥산(4 mL) 및 물(1 mL) 중 *tert*-부틸 3-요오도-2-(2-메톡시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(250 mg, 0.53 mmol), 1*H*-인돌-5-일-5-보론산(128 mg, 1.8 mmol), Na₂CO₃(139 mg, 3.6 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(300 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 40% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(6, 7-디하이드로-3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-메톡시-6-메틸페닐)-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.35–7.40 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (bs, 1H), 7.21–7.30 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 0.8, 2.8 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 15.2, 21.6 Hz, 2H), 3.80–3.90 (m, 1H), 3.70–3.78 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.40–1.50 (m, 9H). MS: (ES) *m/z* C₂₇H₃₁N₄O₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 459.23, 실측치 459.2.

[0590]

실시예 62

[0591]

5-(5-*tert*-부틸-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-메톡시-6-메틸페닐)-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘의 합성



[0592]

[0593]

단계 a: 0°C에서 무수 THF(4 mL) 중 *tert*-부틸 3-(6, 7-디하이드로-3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-메톡시-6-메틸페닐)-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(250 mg, 0.544 mmol)의 교반된 용액에 K₂CO₃(150 mg, 1.08 mmol) 및 트리메틸아세틸 클로라이드(163 mg, 1.36 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 잔여물을 EtOAc/H₂O에 용해시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 20% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 6,7-디하이드로-2-(2-메톡시-6-메틸페닐)-3-(1-(피발로일)-1*H*-인돌-5-일)-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(220 mg)를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₃₂H₃₉N₄O₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 542.2, 실측치 542.2.

[0594]

단계 b: 디클로로메탄(5 mL) 중 *tert*-부틸 6,7-디하이드로-2-(2-메톡시-6-메틸페닐)-3-(1-(피발로일)-1*H*-인돌-5-일)-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(220 mg, 0.405 mmol)의 용액에 TFA(115 mg, 1.01 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 완료 후, 용매를 물 및 수성 NaHCO₃로 희석시키고, 디클로로메탄(2x50 mL)으로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 진공하에서 건조시켜, 1-(5-(4,5,6,7-테트라하이드로-2-(2-메톡시-6-메틸페닐)-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-3-일)-1*H*-인돌-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온(125 mg)을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₇H₃₁N₄O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 443.24, 실측치 443.2.

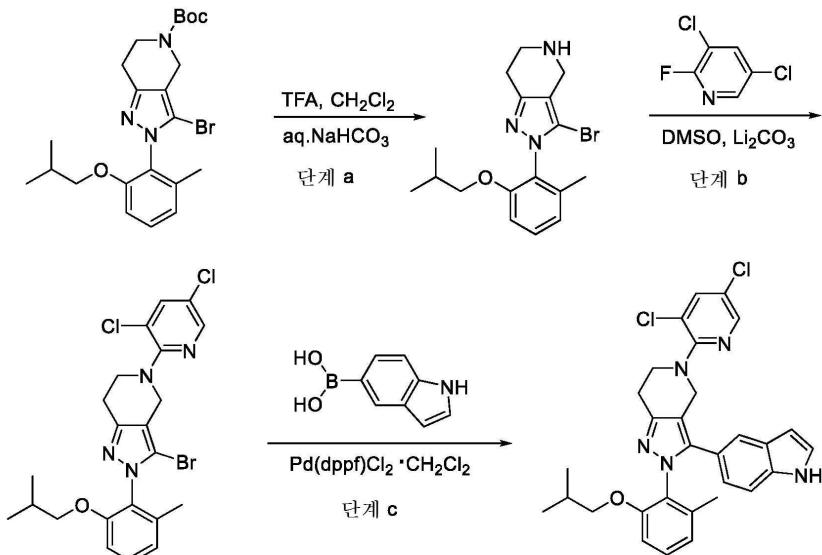
[0595]

단계 c: *p*-디옥산(6 mL) 중 혼합된 1-(5-(4,5,6,7-테트라하이드로-2-(2-메톡시-6-메틸페닐)-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-3-일)-1*H*-인돌-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온(120 mg, 0.270 mmol), 4-*tert*-부틸-2-브로모-1-메틸벤젠(93 mg, 0.406 mmol), NaOtBu(52 mg, 2.2 mmol) 및 X-Phos(27 mg, 2.2 mmol)에 Pd(OAc)₂(6 mg, 0.027 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 탈기(N₂)시키고, 6시간 동안 105°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 완료시, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(10 mL)로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 30% EtOAc) 및 이후 분취용 HPLC로 정제하여, 5-(5-*tert*-부틸-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-메톡시-6-메틸페닐)-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘(12 mg)을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.42-7.48 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H), 6.92-6.97 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.75-3.85 (m, 2H), 3.72 (s,

3H), 3.10–3.18 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). MS: (ES) m/z C₃₃H₃₇N₄O [M + H]⁺에 대한 계산치 505.2, 실측치 505.2.

[0596] 실시예 63

5-(3,5-디클로로페리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0598]

단계 a: 디클로로메탄(10 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(1.2 g, 3.6 mmol)의 용액에 TFA(1.47 g, 12.93 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료시, 혼합물을 물 및 수성 NaHCO₃로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 진공하에서 건조시켜, 3-브로모-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘(1.0 g)을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₁₆H₂₂BrN₃ [M + H]⁺에 대한 계산치 364.28, 실측치 364.2.

[0600]

단계 b: 실온에서 DMSO(5 mL) 중 3-브로모-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘(1.0 g, 2.58 mmol)의 혼합물에 3,5-디클로로-5-플루오로 파리딘(680 mg, 4.37 mmol), 및 Li₂CO₃(610 mg, 12.3 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응의 완료 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 반응 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 3-브로모-5-(3,5-디클로로파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘(0.8 g)을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₂H₂₄BrCl₂N₄O [M + H]⁺에 대한 계산치 509.04, 실측치 509.2.

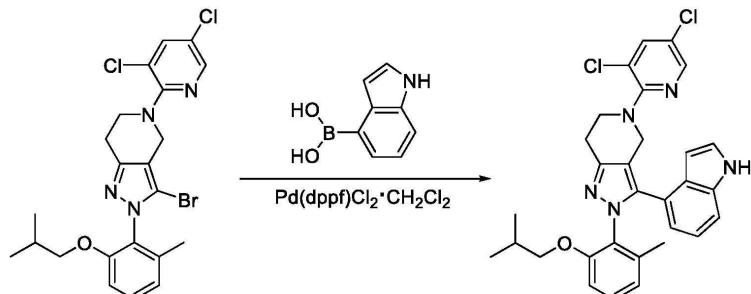
[0601]

단계 c: *p*-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 3-브로모-5-(3,5-디클로로파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘(600 mg, 1.4 mmol), 1*H*-인돌-5-일-5-보론산(550 mg, 1.8 mmol), Na₂CO₃(500 mg, 3.6 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(300 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 5-(3,5-디클로로파리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.79–6.88

(m, 2H), 6.68–6.85 (m, 1H), 6.39 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.40–4.55 (m, 1H), 4.20–4.40 (m, 1H), 3.82 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.60–3.75 (m, 2H), 3.09–3.13 (m, 2H), 1.99 (m, 4H), 0.80–0.90 (m, 6H). MS: (ES) m/z C₃₀H₃₀Cl₂N₅O [M + H]⁺에 대한 계산치 546.17, 실측치 546.5

[0602] 실시예 64

5-(3,5-디클로로페리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-3-(1*H*-인돌-6-일)-2-(2-아소부톡시-6-메틸페닐)-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘의 합성

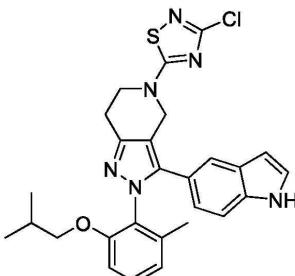
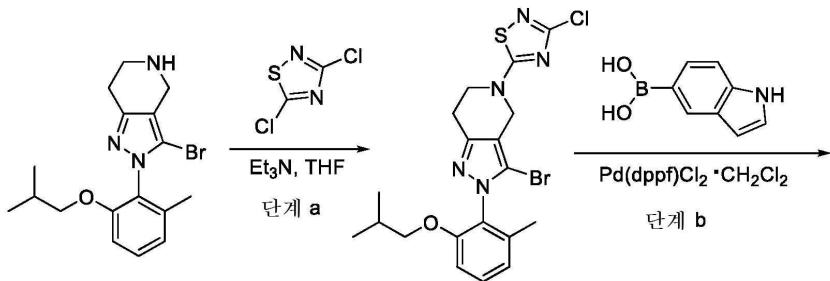


[0604]

[0605] *p*-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 3-브로모-5-(3,5-디클로로페리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2-(2-아소부톡시-6-메틸페닐)-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘(600 mg, 1.4 mmol), 1*H*-인돌-6-일-6-보론산(550 mg, 1.8 mmol), 및 Na₂CO₃(500 mg, 3.6 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(300 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 95°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 20% EtOAc)로 정제하여, 5-(3,5-디클로로페리딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-3-(1*H*-인돌-6-일)-2-(2-아소부톡시-6-메틸페닐)-2*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.22–7.28 (m, 4H), 6.96 (dd, J = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 10.9, 18.6 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.83–1.90 (m, 1H), 0.85 (dd, J = 3.5, 6.7 Hz, 6H). MS: (ES) m/z C₃₀H₃₀Cl₂N₅O [M + H]⁺에 대한 계산치 546.17, 실측치 546.1.

[0606] 실시예 65

[0607] 3-클로로-5-[3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-아소부톡시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-페라졸로[4,3-*c*]페리딘-5-일]-1,2,4-티아디아졸의 합성



[0608]

[0609]

단계 a: 실온에서 THF(4 mL) 중 3-브로모-2-(2-이소부톡시-6-메틸-페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로파리졸로[4,3-c]파리딘(363 mg, 1.0 mmol) 및 Et₃N(153 μL, 1.1 mmol)의 용액에 THF(2 mL) 중 3,5-디클로로-1,2,4-티아디아졸(171 mg, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(20 mL)로 희석시키고, 물(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 획득된 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 50% EtOAc)로 정제하여, 5-[3-브로모-2-(2-이소부ток시-6-메틸-페닐)-6,7-디하이드로-4H-파리졸로[4,3-c]파리딘-5-일]-3-클로로-1,2,4-티아디아졸을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₁₉H₂₂BrC₁N₅OS [M + H]⁺에 대한 계산치 482.8, 실측치 482.8.

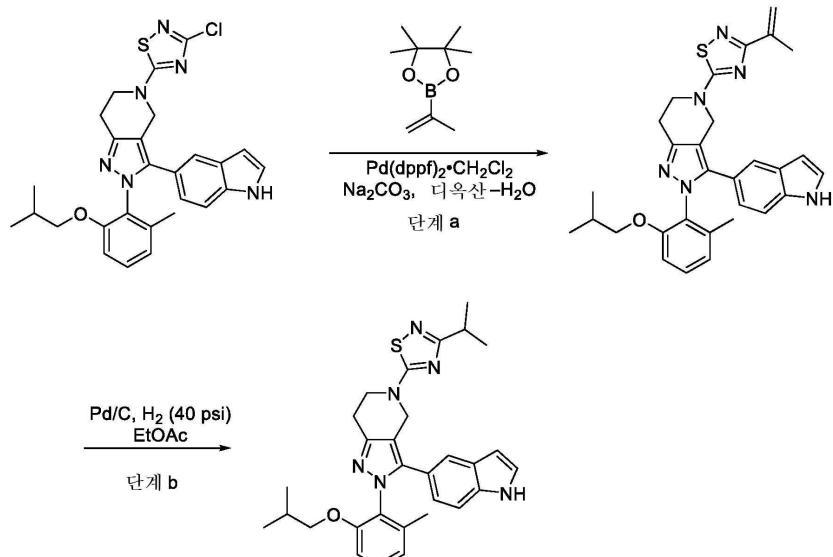
[0610]

단계 b: 1,4-디옥산(8 mL) 및 물(2 mL) 중 5-[3-브로모-2-(2-이소부톡시-6-메틸-페닐)-6,7-디하이드로-4H-파리졸로[4,3-c]파리딘-5-일]-3-클로로-1,2,4-티아디아졸(471 mg, 0.977 mmol)의 용액에 1H-인돌-5-일보론산(157 mg, 0.977 mmol), Na₂CO₃(155 mg, 1.465 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 질소 가스로 1분 동안 탈기시켰다. 이후, 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(80 mg, 0.0977 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 가스로 또 다른 1분 동안 탈기시키고, 밤새 50°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 작은 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, CH₂Cl₂(15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 획득된 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 75% EtOAc)로 정제하여, 3-클로로-5-[3-(1H-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸-페닐)-6,7-디하이드로-4H-파리졸로[4,3-c]파리딘-5-일]-1,2,4-티아디아졸을 획득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 3H), 6.97 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.0, 24.5 Hz, 2H), 6.41 - 6.35 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.88 (dt, *J* = 6.5, 13.2 Hz, 1H), 1.28 (s, 1H), 0.85 (dd, *J* = 3.0, 6.7 Hz, 6H). MS: (ES) m/z C₂₇H₂₈C₁N₆OS [M + H]⁺에 대한 계산치 519.2, 실측치 519.1.

[0611] 실시예 66

[0612]

5-[3-(1H-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸-페닐)-6,7-디하이드로-4H-파리졸로[4,3-c]파리딘-5-일]-3-이소프로필-1,2,4-티아디아졸의 합성



[0613]

[0614]

단계 a: 1,4-디옥산(3 mL) 및 물(0.5 mL) 중 3-클로로-5-[3-(1H-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸-페닐)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-일]-1,2,4-티아디아졸(100 mg, 0.193 mmol)의 용액에 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(54 μL, 0.977 mmol), 및 Na₂CO₃(155 mg, 1.465 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소 가스로 1분 동안 탈기시켰다. 이후, 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(80 mg, 0.0977 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소 가스로 또 다른 1분 동안 탈기시키고, 밤새 50°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 작은 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, CH₂Cl₂(15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 획득된 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 75% EtOAc)로 정제하여, 5-[3-(1H-인돌-5-일)-2-(2-이소부ток시-6-메틸-페닐)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-일]-3-이소프로페닐-1,2,4-티아디아졸을 획득하였다. MS: (ES) *m/z* C₃₀H₃₃N₆OS [M + H]⁺에 대한 계산치 525.2, 실측치 525.2.

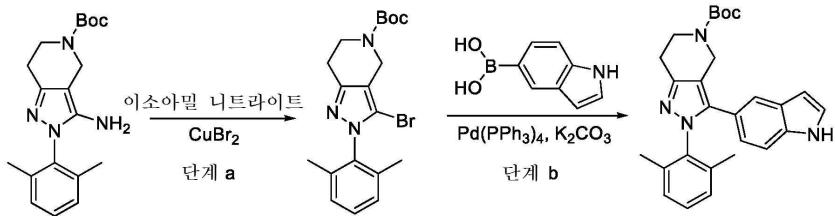
[0615]

단계 b: EtOAc(5 mL) 중 5-[3-(1H-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸-페닐)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-일]-3-이소프로페닐-1,2,4-티아디아졸(50 mg, 0.095 mmol)의 용액에 10% Pd/C(20 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 3시간 동안 실온에서 파르(Parr) 진탕기에서 H₂ 가스(40 psi) 하에서 진탕시켰다. 반응 혼합물을 작은 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, EtOAc(15 mL)로 세척하고, 진공하에서 농축시켰다. 획득된 잔여물을 HPLC(0.1% TFA를 갖는 CH₃CN/H₂O)로 정제하여 5-[3-(1H-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸-페닐)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-일]-3-이소프로필-1,2,4-티아디아졸을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.46 (dd, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.32-7.19 (m, 3H), 6.97 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.89-6.76 (m, 2H), 6.38 (dd, *J* = 0.9, 3.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.00 (td, *J* = 2.8, 6.4, 6.9 Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.88 (dt, *J* = 6.5, 13.2 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.84 (dd, *J* = 1.7, 6.5 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₀H₃₅N₆OS [M + H]⁺에 대한 계산치 527.3, 실측치 527.2.

[0616] 실시예 67

[0617]

tert-부틸 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(1H-인돌-5-일)-6,7-디하이드로-4H-파라졸로[4,3-c]파리딘-5-카르복실레이트의 합성



[0618]

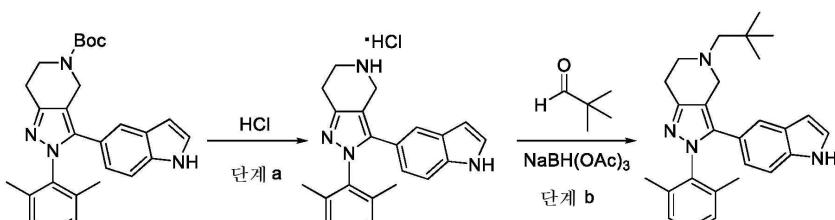
[0619] 단계 a: CH₃CN(30 mL) 중 *tert*-부틸 3-아미노-2-(2,6-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5-카르복실레이트(485 mg, 1.41 mmol) 및 CuBr₂(1.50 g, 6.7 mmol)의 혼합물을 이소펜틸 니트라이트(0.60 mL, 4.46 mmol)를 적가하였다. 1시간 동안 교반 후, 혼합물을 물로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시키고, 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 35% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₁₉H₂₅BrFN₃O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 406.1, 실측치 406.1.

[0620]

단계 b: 툴루엔(1.5 mL) 및 물(0.2 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디메틸페닐)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5-카르복실레이트(35 mg, 0.086 mmol), 인돌-5-보론산(42 mg, 0.26 mmol) 및 K₂CO₃(36 mg, 0.26 mmol)의 혼탁액에 Pd(PPh₃)₄(30 mg, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 3시간 동안 110°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 45% EtOAc)로 정제하여 *tert*-부틸 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(1*H*-인돌-5-일)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (br s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.85 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.44 (br s, 1H), 4.66 (br s, 2H), 3.82 (br s, 2H), 2.89 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.50 (s, 9H). MS: (ES) *m/z* C₂₇H₃₁N₄O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 443.2, 실측치 443.2.

[0621] 실시예 68

[0622] 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(1*H*-인돌-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-*c*]페리딘 하이드로클로라이드의 합성



[0623]

[0624] 단계 a: *tert*-부틸 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(1*H*-인돌-5-일)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5-카르복실레이트(81 mg, 0.18 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl(4N, 2 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시켜, 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(1*H*-인돌-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-*c*]페리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다.

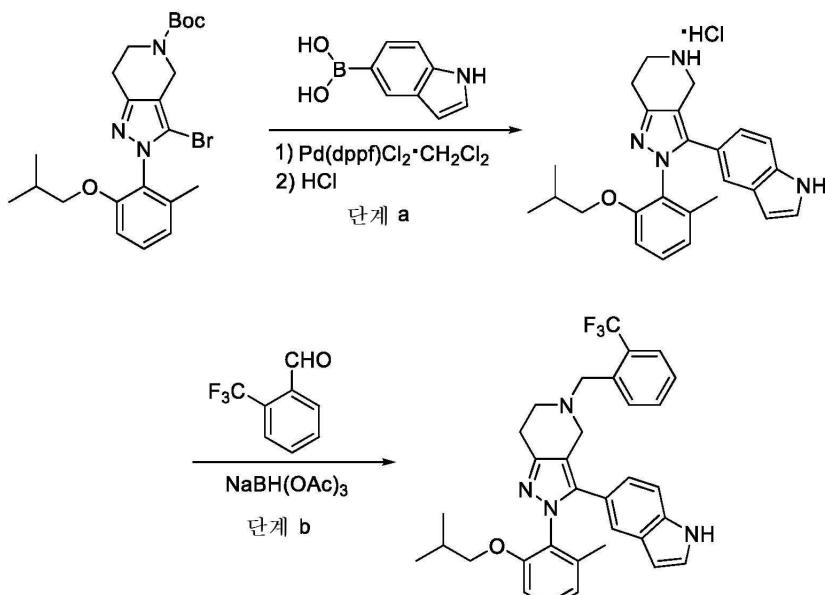
[0625]

단계 b: DCM(1 mL) 중 2-(2,6-디메틸페닐)-3-(1*H*-인돌-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-*c*]페리딘 하이드로클로라이드(25 mg, 0.066 mmol), 2,2-디메틸프로파닐(100 mg, 1.16 mmol), NaBH(OAc)₃(100 mg, 0.47 mmol), NET₃(0.015 mL, 0.11 mmol) 및 아세트산(0.06 mL, 1 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 35°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 2-(2,6-디메틸페닐)-5-(2,2-디메틸프로파닐)-3-(1*H*-인돌-5-일)-6,7-디하이드로-4*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 8.35 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 3.76 (br s, 2H), 2.93 (m, 4H), 2.33 (br s, 2H), 1.98 (br s, 6H), 0.92 (br s, 9H). MS: (ES) m/z $C_{27}\text{H}_{33}\text{N}_4$ [M + H]⁺에 대한 계산치 413.2, 실측치 413.2.

[0626] 실시예 69

2-(2,6-디에틸페닐)-3-(1*H*-인돌-5-일)-5-(2-(트리플루오로메틸)벤질)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘의 합성



[0628]

단계 a: *p*-디옥산(10 mL) 및 물(2 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(500 mg, 1.08 mmol), 1*H*-인돌-5-일보론산(900 mg, 5.59 mmol), K_2CO_3 (2.0 g, 14.5 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 복합체(200 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 털기(N_2)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하여 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 30% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-이소부ток시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $C_{30}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3$ [M + H]⁺에 대한 계산치 501.2, 실측치 501.2.

[0630]

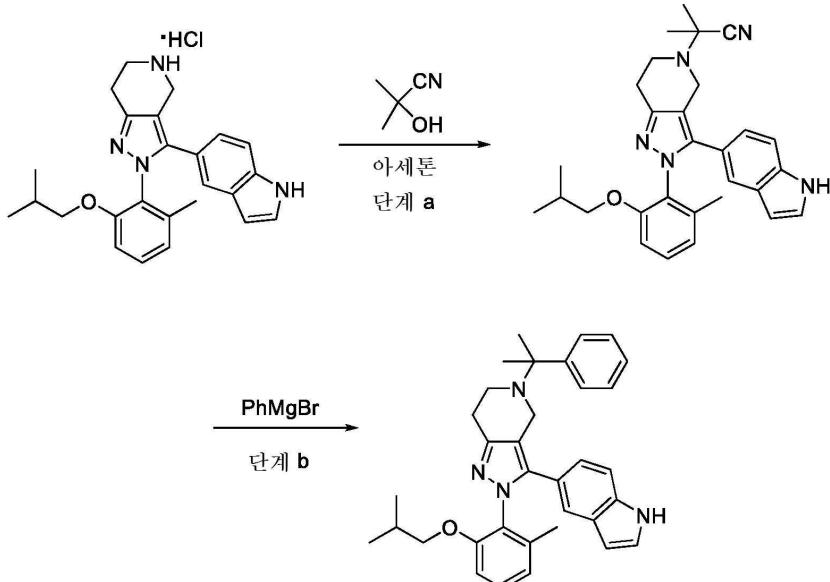
상기 *tert*-부틸 3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-이소부ток시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl (4N, 5 mL)로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-이소부ток시-6-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) m/z $C_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}$ [M + H]⁺에 대한 계산치 401.2, 실측치 401.2.

[0631]

단계 b: $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (75 mg, 0.36 mmol)를 자기 교반하에서 디클로로메탄(10 mL) 중 3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-이소부ток시-6-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘 하이드로클로라이드(30 mg, 0.07 mmol), 2-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드(75 mg, 0.42 mmol), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.2 mL, 1.15 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 35°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 MeOH 로 켄칭시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 HPLC(0.1% TFA를 갖는 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$)로 정제하여, 3-(7-클로로-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메틸)페리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8

Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.08–7.35 (m, 4H), 6.95 (dt, $J = 1.3, 8.4$ Hz, 1H), 6.44–6.77 (m, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.81 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.82–2.91 (m, 4 H), 2.04 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 0.83–0.88 (m, 6H).
MS: (ES) m/z C₃₃H₃₄F₃N₄O [M + H]⁺에 대한 계산치 559.3, 실측치 559.3.

[0632] 실시예 70

[0633] 3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-5-(2-페닐프로판-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성

[0634]

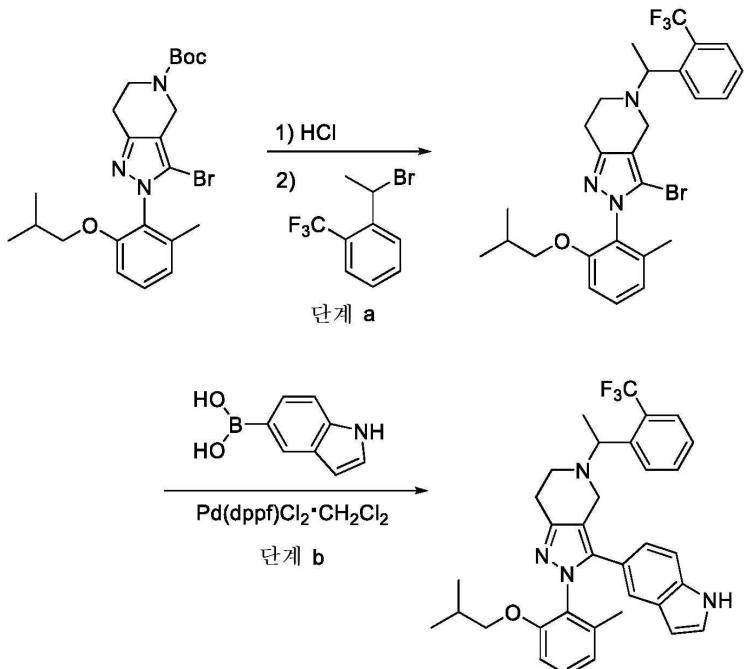
단계 a: 자기 교반하에서 아세톤(5 mL) 중 3-(7-클로로-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(50 mg, 0.11 mmol)의 혼탁액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.1 mL, 0.58 mmol), 및 이후 아세톤 시아노히드린(1 mL, 10.95 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래피(헥산 중 10 대 75% EtOAc)로 정제하여, 2-(3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*-일)-2-메틸프로판니트릴을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₉H₃₄N₅O [M + H]⁺에 대한 계산치 468.3, 실측치 468.2.

[0635]

단계 b: 상기 2-(3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*-일)-2-메틸프로판니트릴(25 mg, 0.05 mmol)을 THF(5 mL)에 용해시키고, THF 중 페닐마그네슘 브로마이드의 용액(1 M, 1 mL, 1 mmol)으로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, NH₄Cl 수용액으로 켄칭 시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 회색시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 45% EtOAc) 및 이후 HPLC(0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-5-(2-페닐프로판-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.61–7.68 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.07–7.37 (m, 5H), 7.00 (dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 1H), 6.63–6.76 (m, 2H), 6.48 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.52–3.64 (m, 2H), 2.62–2.80 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.93 (dq, $J = 6.8$ Hz, 13.6, 1H), 1.45 (d, $J = 3.5$ Hz, 6H), 0.86 (dd, $J = 3.5, 6.8$ Hz, 6H). MS: (ES) m/z C₃₄H₃₈N₄O [M + H]⁺에 대한 계산치 519.3, 실측치 519.3.

[0637] 실시예 71

[0638] 3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-5-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0639]

[0640]

단계 a: 디클로로메탄(5 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘(1 g, 2.16 mmol)의 혼탁액에 디옥산 중 HCl의 용액(4N, 5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(1% NH₄OH를 갖는 디클로로메탄 중 2 내지 10% MeOH)로 정제하여, 3-브로모-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₁₇H₂₃BrN₃O [M + H]⁺에 대한 계산치 364.1, 실측치 364.3.

[0641]

상기 3-브로모-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘(100 mg, 0.27 mmol)을 DMF(5 mL)에 용해시키고, K₂CO₃(300 mg, 2.17 mmol) 및 1-(1-브로모에틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠(100 mg, 0.40 mmol)으로 충전시켰다. 반응 혼합물을 14시간 동안 50°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 10 내지 35% EtOAc)로 정제하여, 3-브로모-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-5-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₆H₃₀BrF₃N₃O [M + H]⁺에 대한 계산치 536.1, 실측치 536.4.

[0642]

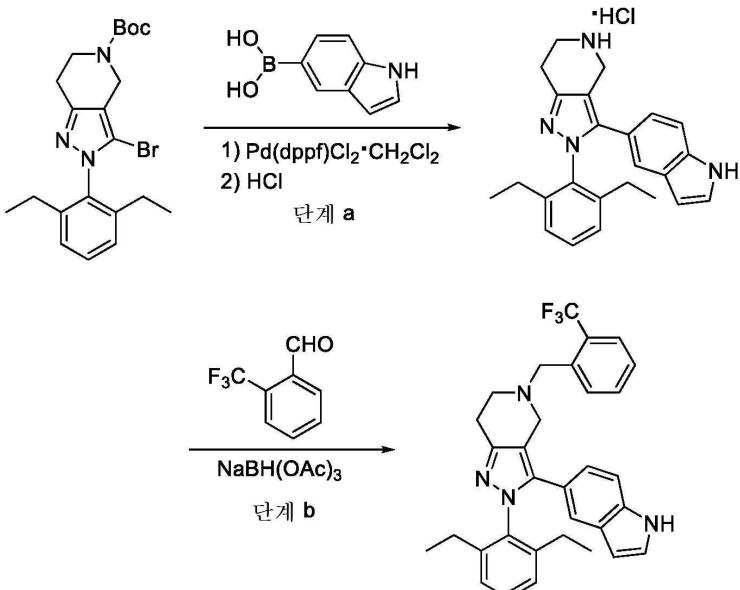
p-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 3-브로모-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-5-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘(50 mg, 0.09 mmol), 1*H*-인돌-5-일보론산(150 mg, 0.93 mmol), 및 K₂CO₃(300 mg, 2.17 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(35 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 50% EtOAc) 및 이후 HPLC(1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 희전이성질체의 혼합물로서 3-(1*H*-인돌-5-일)-2-(2-이소부톡시-6-메틸페닐)-5-(1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (m, 1H), 8.20–8.45 (m, 1H) 7.40–7.75 (m, 3H) 7.14–7.35 (m, 5H), 6.44–6.77 (m, 3H), 4.45–5.04 (m, 4H), 3.25–3.92 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.83–0.88 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₄H₃₆F₃N₄O [M + H]⁺에 대한 계산치 573.3, 실측치 573.3.

[0643]

실시예 72

[0644]

2-(2,6-디에틸페닐)-3-(1*H*-인돌-5-일)-5-(2-(트리플루오로메틸)벤질)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성



[0645]

[0646]

단계 a: *p*-디옥산(8 mL) 및 물(1 mL) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트(500 mg, 1.2 mmol), 1*H*-인돌-5-일보론산(650 mg, 4.04 mmol), K₂CO₃(1.2 g, 8.8 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(200 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 2시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 30% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(1*H*-인돌-5-일)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₉H₃₅N₄O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 471.2, 실측치 471.2.

[0647]

상기 *tert*-부틸 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(1*H*-인돌-5-일)-6,7-디하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘-5(4*H*)-카르복실레이트를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 HCl의 용액(4N, 5 mL)으로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에서 증발시켜, 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(1*H*-인돌-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₄H₂₇N₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 371.2, 실측치 371.2.

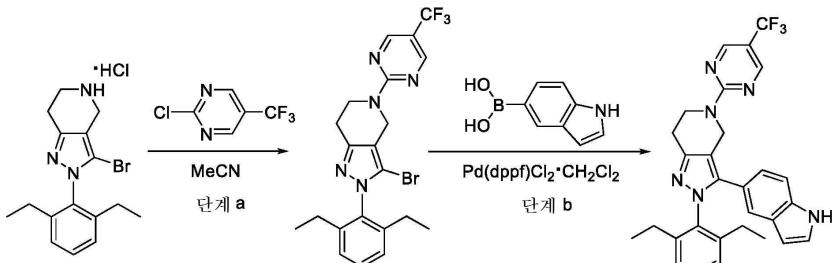
[0648]

단계 b: NaBH(OAc)₃(150 mg, 0.71 mmol)를 자기 교반하에서 디클로로메탄(10 mL) 중 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(1*H*-인돌-5-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(50 mg, 0.12 mmol), 2-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드(100 mg, 0.57 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.2 mL, 1.15 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 35°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 HPLC(0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)로 정제하여, 3-(7-클로로-1*H*-인다졸-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.91-7.98 (m, 1H), 7.62 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14-7.38 (m, 5H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 6.44 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.84-2.95 (m, 4H), 2.21-2.39 (m, 4H), 1.04 (dt, *J* = 0.7, 7.6 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* C₃₂H₃₂F₃N₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 529.3, 실측치 529.3.

[0649] 실시예 73

[0650]

2-(2,6-디에틸페닐)-3-(1*H*-인돌-5-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피

라졸로[4,3-*c*]파리딘의 합성

[0651]

[0652]

단계 a: CH₃CN(10 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로파라졸로[4,3-*c*]파리딘 하이드로클로라이드(700 mg, 1.89 mmol), 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리미딘(420 mg, 2.30 mmol) 및 TEA(1 mL, 7.11 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 80°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 회석시키고, 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 40% EtOAc)로 정제하여, 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₁H₂₂BrF₃N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 480.1, 실측치 480.1.

[0653]

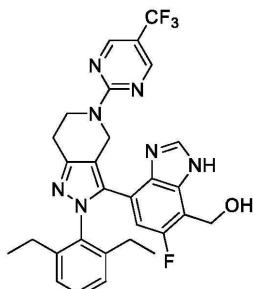
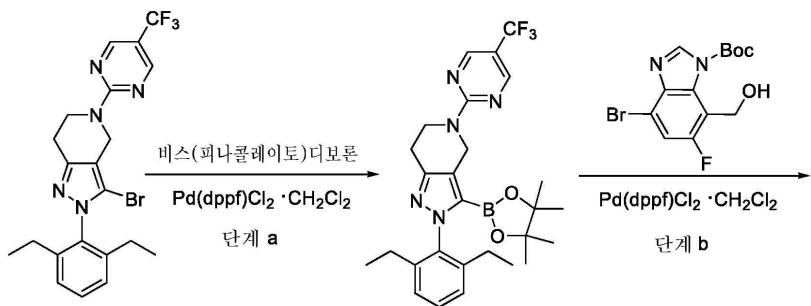
단계 b: *p*-디옥산(6 mL) 및 물(1 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘(70 mg, 0.15 mmol), 1*H*-인돌-5-일보론산(70 mg, 0.43 mmol), 및 K₂CO₃(240 mg, 1.72 mmol)의 혼탁액에 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(50 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 탈기(N₂)시키고, 1시간 동안 100°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 회석시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔여물을 분취용 TLC(헥산 중 30% EtOAc)로 정제한 후, MeOH에서의 분쇄로 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(1*H*-인돌-5-일)-5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.08-7.27 (m, 4H), 6.90 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 2H), 6.44-6.50 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.16-2.40 (m, 4H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* C₂₉H₂₈F₃N₆ [M + H]⁺에 대한 계산치 517.2, 실측치 517.3.

[0654]

실시예 74

[0655]

(4-(2-(2,6-디에틸페닐)-5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-3-일)-6-플루오로-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-7-일)메탄올의 합성



[0656]

[0657]

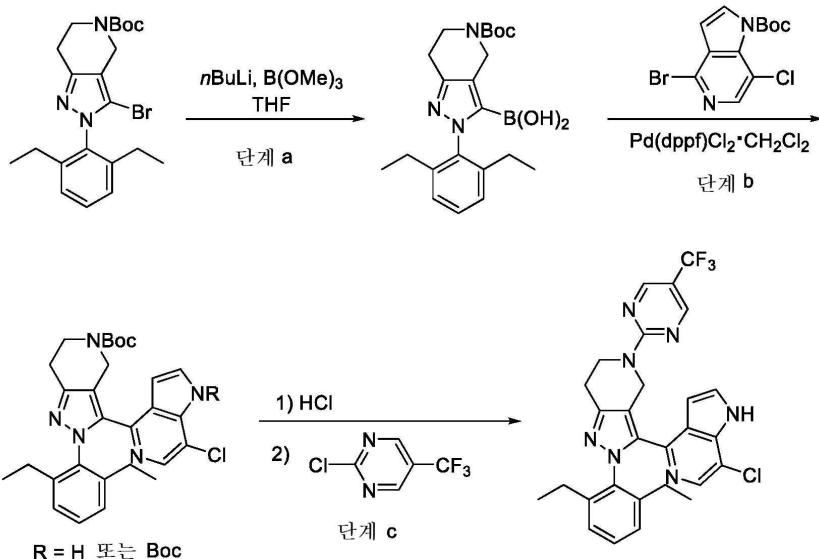
단계 a: 디옥산(12 mL) 및 물(0.7 mL) 중 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메틸)페리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-페라졸로[4,3-c]페리딘(1.00 g, 2.08 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(1.32 g, 5.2 mmol), K₂CO₃(1.15 g, 8.3 mmol) 및 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(0.25 g, 0.3 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 7시간 동안 100°C에서 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, 20% MeOH/DCM으로 희석시키고, 셀 라이트를 통해 여과시켰다. 여과액을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 회전 증발기 상에서 농축 시켰다. 잔여물을 실리카 젤 플래시 크로마토그래프(0 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)페리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-페라졸로[4,3-c]페리딘을 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₂₇H₃₃BF₃N₅O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 527.6, 실측치 527.6.

[0658]

단계 b: 디옥산(5 mL) 및 물(0.7 mL) 중 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)페리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-페라졸로[4,3-c]페리딘(0.400 g, 0.76 mmol), tert-부틸 4-브로모-6-플루오로-7-(하이드록시메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-카르복실레이트(0.345 g, 1 mmol), K₂CO₃(0.368 g, 2.66 mmol) 및 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(0.15 g, 0.18 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 3.5시간 동안 100°C에서 교반하였다. 이후, 이를 실온으로 냉각시키고, 20% MeOH/DCM으로 희석시키고, Na₂SO₄/셀라이트의 플러그를 통해 여과시켰다. 여과액을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 획득된 미정제물을 1.5시간 동안 TFA(1 mL) 및 DCM(5 mL)의 혼합물과 함께 교반하였다. 혼합물을 수성 NH₄OH로 염기성화시키고, IPA/CHCl₃로 추출하고, 실리카 젤 플래시 크로마토그래프(0 내지 100% EtOAc/헥산) 및 이후 역상 HPLC로 정제하여, (4-(2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메틸)페리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-페라졸로[4,3-c]페리딘-3-일)-6-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)메탄올을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (br s, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.30 (m, 2H), 6.10 (m, 2H), 5.46 (d, *J* = 11.6, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.26 (m, 4H), 0.01 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* C₂₉H₂₇F₄N₇O [M + H]⁺에 대한 계산치 565.2, 실측치 565.2.

[0659] 실시예 75

3-(7-클로로-1H-페롤로[3,2-c]페리딘-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메틸)페리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-페라졸로[4,3-c]페리딘의 합성



[0661]

[0662]

단계 a: -78°C 에서 56 mL의 THF 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-(2,6-디에틸페닐)-2,4,6,7-테트라하이드로-5*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5-카르복실레이트(6.2 g, 14.3 mmol)의 용액에 헥산 중 *n*BuLi의 1.85 M 용액(9.9 mL, 18.3 mmol)을 적가하였다. 1시간 동안 -78°C 에서 교반 후, 트리메틸 보레이트(5 mL, 44.3 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온으로 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 반응을 1 N HCl로 켄칭시키고, 수성 및 유기 층을 분리시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기층을 디소듐 시페이트로 건조시키고, 여과시켰고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 80% 에틸 아세테이트)로 정제하여, (5-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-3-일)보론산을 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₁H₃₀BN₃O₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 400.2, 실측치 400.5.

[0663]

단계 b: 3.5 mL의 디옥сан 중 (5-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-3-일)보론산(0.42 g, 1.1 mmol) 및 *tert*-부틸 4-브로모-7-클로로-1*H*-피롤로[3,2-*c*]페리딘-1-카르복실레이트(0.35 g, 1.1 mmol)의 용액에 0.5 mL의 H₂O 중 포타슘 카르보네이트(0.58 g, 4.2 mmol)의 용액 및 이후 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(0.17 g, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 N₂로 탈기시킨 후, 16시간 동안 100°C에서 가열하였다. 내용물을 여과시켰고, 여과액을 농축시켰다. 잔여물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(7-클로로-1*H*-피롤로[3,2-*c*]페리딘-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-2,4,6,7-테트라하이드로-5*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5-카르복실레이트(0.18 g, 0.35 mmol, 34%) 및 *tert*-부틸 3-(1-(*tert*-부톡시카르보닐)-7-클로로-1*H*-피롤로[3,2-*c*]페리딘-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-2,4,6,7-테트라하이드로-5*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) m/z C₂₉H₃₃CIN₄O₂ [M + H]⁺에 대한 계산치 506.2, 실측치 506.2 및 MS: (ES) m/z C₃₃H₄₀CIN₅O₄ [M + H]⁺에 대한 계산치 606.3, 실측치 606.2.

[0664]

단계 c: 2 mL의 디옥сан 중 *tert*-부틸 3-(7-클로로-1*H*-피롤로[3,2-*c*]페리딘-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-2,4,6,7-테트라하이드로-5*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5-카르복실레이트(0.18 g, 0.35 mmol) 및 *tert*-부틸 3-(1-(*tert*-부톡시카르보닐)-7-클로로-1*H*-피롤로[3,2-*c*]페리딘-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-2,4,6,7-테트라하이드로-5*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘-5-카르복실레이트(0.79 g, 0.13 mmol)의 용액에 디옥сан 중 4.0 M HCl의 용액(1 mL, 4 mmol)을 첨가하였다. 용액을 16시간 동안 실온에서 교반한 후, 2시간 동안 50°C로 가열하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔여물을 추가 정제 없이 진행시켰다.

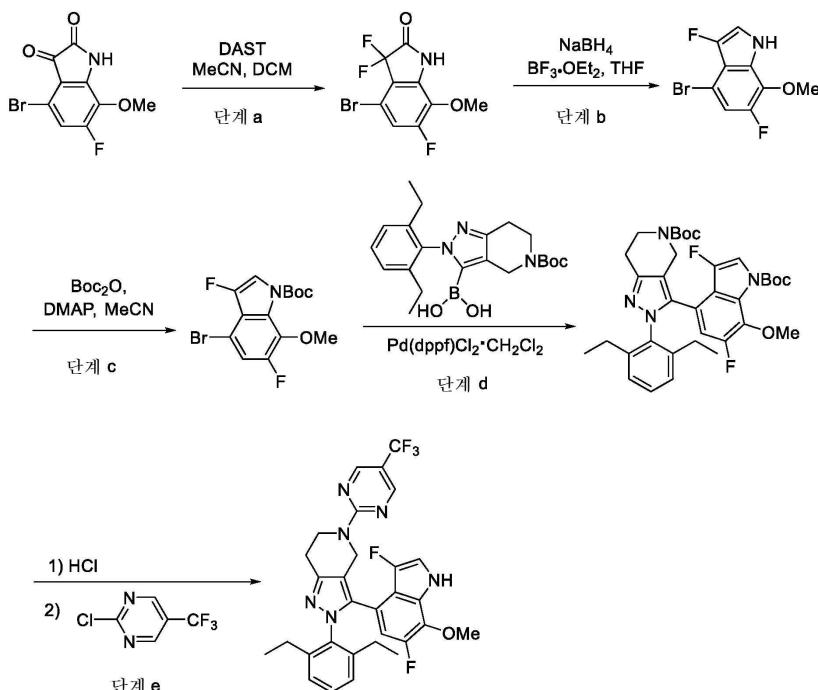
[0665]

미정제 물질, 3-(7-클로로-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]페리딘 하이드로클로라이드를 2 mL의 아세토니트릴에 재용해시켰다. 용액에 Et₃N(0.27 mL, 1.9 mmol) 및 이후 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페리미딘(0.11 g, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 생성된 고체를 메탄올로 분쇄시켜, 3-(7-클로로-1*H*-피롤로[3,2-*c*]페리딘-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-5-(5-(트리플루오로메틸)페리미딘-2-일)-

4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘을 생성시켰다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 2.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.44 (dd, $J = 3.3, 2.0$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.28 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.34-2.16 (m, 4H) 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_7$ [M + H]⁺에 대한 계산치 552.2, 실측치 552.5.

[0666] 실시예 76

2-(2,6-디에틸페닐)-3-(3,6-디플루오로-7-메톡시-1H-인돌-4-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘



[0668]

단계 a: 4.9 mL 아세토니트릴 중 4-브로모-6-플루오로-7-메톡시인돌린-2,3-디온(0.2 g, 0.73 mmol)의 용액에 0.5 mL의 디클로로메탄 중 DAST의 용액(0.24 mL, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 용액을 16시간 동안 60°C에서 가열하고, DAST의 또 다른 부분(0.24 mL, 1.8 mmol)을 첨가하고, 75°C에서의 가열을 또 다른 24시간 동안 계속하였다. 이후, 혼합물을 물로 세척하고, 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에서 정제하여, 4-브로모-3,3,6-트리플루오로-7-메톡시인돌린-2-온을 생성시켰다. MS: (ES) m/z $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrF}_3\text{NO}_2$ [M + H]⁺에 대한 계산치 296.0, 실측치 296.2.

[0669]

단계 b: 0°C에서 0.9 mL의 THF 중 4-브로모-3,3,6-트리플루오로-7-메톡시인돌린-2-온(0.05 g, 0.17 mmol)의 혼탁액에 NaBH_4 (0.03 g, 0.7 mmol) 및 이후 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.16 mL, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하고, 24시간 동안 75°C에서 가열하였다. 반응을 1 N HCl로 켄칭시킨 후, NaOH로 중화시켰다. 유기층 및 수성층을 분리시키고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 4-브로모-3,6-디플루오로-7-메톡시-1H-인돌을 생성시켰다.

[0670]

단계 c: 1 mL의 아세토니트릴 중 4-브로모-3,6-디플루오로-7-메톡시-1H-인돌(0.03 g, 0.12 mmol)의 용액에 *tert*-부틸 디카르보네이트(0.1 mL, 0.44 mmol) 및 이후 DMAP(0.02 g, 13 mmol)를 첨가하였다. 용액을 30분 동안 실온에서 교반한 후, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(100% 헥산)로 정제하여, *tert*-부틸 4-브로모-3,6-디플루오로-7-메톡시-1H-인돌-1-카르복실레이트를 생성시켰다.

[0671]

단계 d: 0.3 mL의 디옥산 중 (5-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-(2,6-디에틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)보론산(0.03 g, 0.08 mmol) 및 *tert*-부틸 4-브로모-3,6-디플루오로-7-메톡시-1H-인돌-1-

카르복실레이트(0.03 g, 0.08 mmol)의 용액에 0.05 mL의 H₂O 중 포타슘 카르보네이트(0.03 g, 0.23 mmol) 및 이후 디클로로메탄과의 Pd(dppf)Cl₂ 복합체(0.02 g, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 N₂로 탈기시킨 후, 2시간 동안 100°C에서 가열하였다. 내용물을 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 잔여물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여, *tert*-부틸 3-(1-(*tert*-부톡시카르보닐)-3,6-디플루오로-7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-2,4,6,7-테트라하이드로-5*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5-카르복실레이트를 생성시켰다. MS: (ES) *m/z* C₃₅H₄₂F₂N₄O₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 637.3, 실측치 637.6.

[0673]

단계 e: 1 mL의 디옥산 중 *tert*-부틸 3-(1-(*tert*-부ток시카르보닐)-3,6-디플루오로-7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-2-(2,6-디에틸페닐)-2,4,6,7-테트라하이드로-5*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘-5-카르복실레이트(0.027 g, 0.04 mmol)의 용액에 디옥산 중 4.0 M HCl의 용액(1 mL, 4 mmol)을 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 16시간 동안 50°C에서 가열하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔여물을 추가 정제 없이 진행시켰다.

[0674]

미정제 물질, 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(3,6-디플루오로-7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘을 0.5 mL의 아세토니트릴에 재용해시켰다. 용액에 Et₃N(0.03 mL, 0.17 mmol) 및 이후 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리미딘(0.009 g, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 분취용 HPLC로 정제하여, 2-(2,6-디에틸페닐)-3-(3,6-디플루오로-7-메톡시-1*H*-인돌-4-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-파라졸로[4,3-*c*]파리딘(1.2 mg, 0.02 mmol, 49%)을 생성시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.80 – 4.65 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 2.8, 3H), 4.04 – 3.89 (m, 1H), 3.08 – 2.93 (m, 2H), 2.61 – 2.50 (m, 2 H), 2.23 – 2.14 (m, 1 H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.5 Hz). MS: (ES) *m/z* C₃₀H₂₇F₅N₆O [M + H]⁺에 대한 계산치 583.2, 실측치 583.5.

[0675]

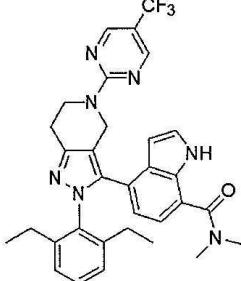
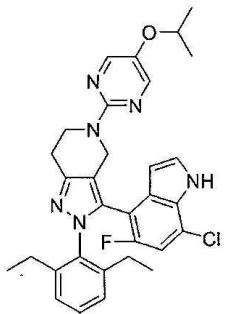
실시예 77

[0676]

하기 표 1 및 표 2의 화합물을 상기 기재된 방법을 이용하여 제조하였다. 특성규명 데이터(MS 및/또는 NMR)가 각각의 나열된 화합물에 대해 제공된다.

[0677]

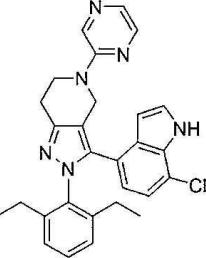
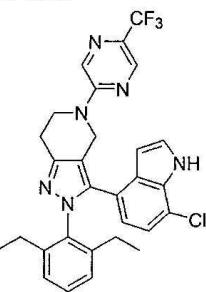
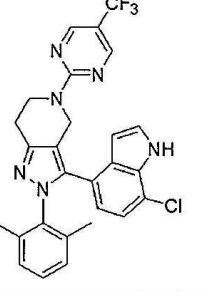
표 1: 특정 구현예의 구조 및 NMR/MS 특성규명 테이터

구조	¹ H NMR	MS
Ex. 77.001 	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.29 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.07 – 7.37 (m, 2H), 6.99 – 7.07 (m, 3H), 6.59 (dd, J = 0.9, 7.7, 1H), 6.50 (td, J = 1.3, 2.3, 1H), 4.86 (br s, 2H), 4.37 (br s, 2H), 3.14 (d, J = 0.9, 6H), 3.05 (t, J = 5.9, 2H), 2.15 – 2.44 (m, 4H), 0.87 – 1.08 (m, 6H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₃₂ H ₃₃ F ₃ N ₇ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 588.3, 실측치 588.2.
Ex. 77.002 	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.51 (br s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.28 (t, J = 6.0, 1H), 7.19 (t, J = 7.6, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 6.4, 1.2, 1H), 6.83 (d, J = 10, 1H), 6.45 (dd, J = 2.6, 2.6, 1H), 4.71 (d, J = 16, 1H), 4.57 (d, J = 16, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 5.8, 5.8, 2H), 2.50 (섹스텟, J = 7.2, 1H), 2.43 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 2.16 (섹스텟, J = 7.5, 1H), 1.92 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 1.29 (d, J = 6.0, 6H), 1.21 (t, J = 7.6, 3H), 0.75 (t, J = 7.6, 3H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₃₁ H ₃₂ ClF ₆ N ₆ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 559.2, 실측치 559.2.
Ex. 77.003 	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.69 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0, 1H), 7.17 (t, J = 8.0, 1H), 7.06 (d, J = 8.0, 2H), 6.60 (d, J = 8.0, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.34 (t, J = 5.2, 2H), 2.94 (t, J = 5.2, 2H), 1.88 (s, 6H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₆ H ₂₂ ClF ₃ N ₇ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 524.2, 실측치 524.2.

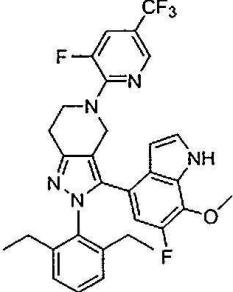
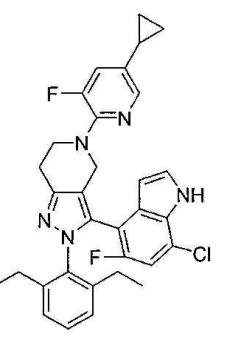
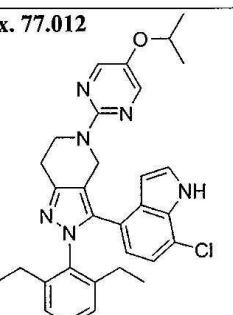
[0678]

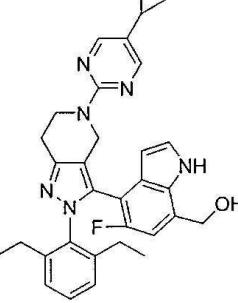
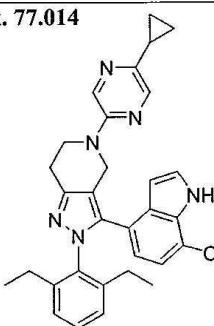
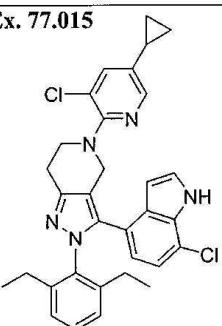
Ex. 77.004	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.17 – 7.30 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.7, 2H), 6.36 – 6.47 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.26 (t, J = 5.6, 2H), 4.05 (d, J = 2.5, 2H), 3.00 (t, J = 5.9, 2H), 2.10 – 2.36 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 0.91 (m, 6H), 0.88 (m, 2H), 0.59 (m, 2H).</p>	<p>MS: (ES) <i>m/z</i> C₃₂H₃₄FN₆O [M + H]⁺ 대 한 계 산 치 537.3, 실 측 치 537.2.</p>
Ex. 77.005	<p>¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13.5 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 1.6, 14, 1H), 7.25 (t, J = 8.4, 1H), 7.09 (d, J = 8.4, 2H), 6.68 (d, J = 8.0, 1H), 6.48 (d, J = 8.0, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.04 (t, J = 5.2, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.96 (t, J = 5.2, 2H), 2.02-2.26 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.2, 6H).</p>	<p>MS: (ES) <i>m/z</i> C₃₀H₂₉F₄N₆O [M + H]⁺ 대 한 계 산 치 565.2, 실 측 치 565.2.</p>
Ex. 77.006	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (br s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.21 (t, J = 7.6, 1H), 7.18 (dd, J = 2.8, 2.8, 1H), 7.04 (d, J = 7.6, 2H), 6.43 (dd, J = 2.4, 2.4, 1H), 6.40 (d, J = 13.6, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.20-4.32 (m, 3H), 4.04 (d, J = 2.8, 3H), 3.01 (t, J = 5.8, 2H), 2.12-2.40 (2 br s, 4H), 1.29 (d, J = 6.0, 6H), 1.00 (br s, 6H).</p>	<p>MS: (ES) <i>m/z</i> C₃₂H₃₅FN₆O₂[M + H]⁺ 대 한 계 산 치 555.3, 실 측 치 555.3.</p>

[0679]

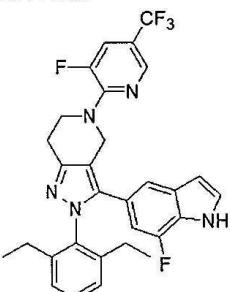
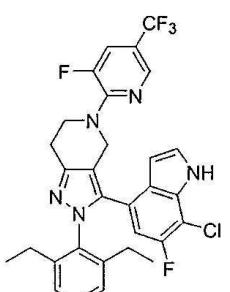
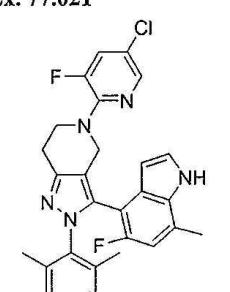
Ex. 77.007 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (br s, 1H), 8.13 (d, J = 1.2, 1H), 8.05 (dd, J = 2.2, 1H), 7.82 (d, J = 2.8, 1H), 7.32 (dd, J = 2.8, 2.8, 1H), 7.22 (d, J = 7.6, 1H), 7.03 (br d, J = 7.2, 2H), 6.98 (d, J = 8.0, 1H), 6.56 (d, J = 7.6, 1H), 6.53 (dd, J = 2.8, 2.8, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.8, 2H), 3.07 (t, J = 5.8, 2H), 2.15-2.40 (2 br s, 4H), 0.99 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_6$ [M + H] ⁺ [에 대한 계산치] 483.2, [실측치] 483.2.
Ex. 77.008 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.2, 1H), 7.35 (dd, J = 5.8, 1H), 7.23 (t, J = 7.8, 1H), 7.04 (br d, J = 6.4, 2H), 6.98 (d, J = 8.0, 1H), 6.56 (d, J = 7.6, 1H), 6.50 (dd, J = 2.6, 2.6, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.22 (t, J = 5.6, 2H), 3.09 (t, J = 5.8, 2H), 2.15-2.40 (2 br s, 4H), 0.99 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_6$ [M + H] ⁺ [에 대한 계산치] 551.1, [실측치] 551.1.
Ex. 77.009 	^1H NMR (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 11.74 (s, 1H), 8.67 (br s, 2H), 7.54 (t, J = 2.8, 1H), 7.13 (t, J = 7.6, 1H), 7.02 (d, J = 8.0, 2H), 6.46-6.54 (m, 2H), 4.76 (br s, 2H), 4.30 (br s, 2H), 2.91 (t, J = 5.6), 1.88 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_6$ [M + H] ⁺ [에 대한 계산치] 523.2, [실측치] 523.2.

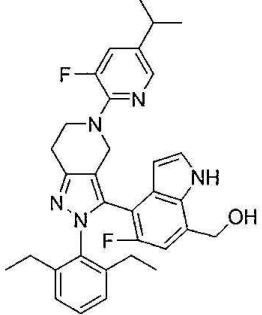
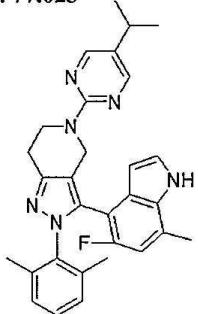
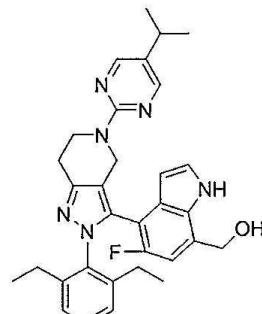
[0680]

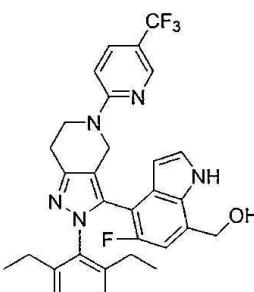
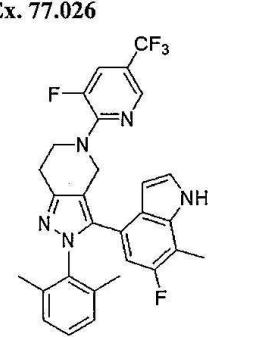
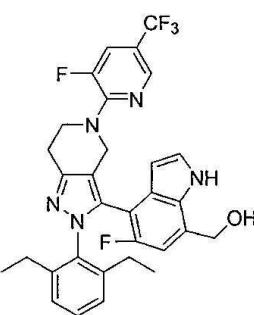
Ex. 77.010 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.30 (dd, J = 13.2, 2.0, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.6, 2H), 6.30-7.36 (m, 2H), 4.55 (br s, 2H), 3.97 (m, 5H), 3.02 (t, J = 5.6, 2H), 2.18 (m, 4H), 0.92 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 582.2, 실측치 582.2.
Ex. 77.011 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 7.8, 7.8, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 13.6, 1.2, 1H), 6.80 (dd, J = 7.6, 1.6, 1H), 6.74 (d, J = 10, 1H), 6.41 (dd, J = 2.8, 2.8, 1H), 4.41 (d, J = 15.2, 1H), 4.15 (d, J = 15.2, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.04 (dd, J = 5.6, 5.6, 2H), 2.45 (섹스텟, J = 7.2, 1H), 2.35 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 2.08 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 1.85 (섹스텟, J = 7.2, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.4, 3H), 0.84 (m, 2H), 0.67 (t, J = 7.6, 3H), 0.52 (m, 2H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_5$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 558.1, 실측치 558.2.
Ex. 77.012 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (br s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.19 (t, J = 2.8, 1H), 7.12 (t, J = 7.6, 1H), 6.94 (br d, J = 7.2, 2H), 6.85 (d, J = 7.6, 1H), 6.46 (m, 2H), 4.61 (br s, 2H), 4.18 (m, 3H), 2.94 (t, J = 5.8, 2H), 2.00-2.38 (2 br s, 4H), 1.20 (d, J = 6.0, 6H), 0.90 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 541.2, 실측치 541.2.

Ex. 77.013 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (br s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.22 (t, J = 2.8, 1H), 7.17 (t, J = 7.8, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.79 (d, J = 10, 1H), 6.49 (d, J = 10, 1H), 6.37 (t, J = 5.2, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.12 (퀀트, J = 6.4, 1H), 3.10 (br s, 1H), 3.02 (t, J = 5.8, 2H), 2.52 (섹스텟, J = 7.3, 1H), 2.42 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.95 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.6, 3H), 0.87 (m, 2H), 0.76 (t, J = 7.4, 3H), 0.55 (m, 2H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{FN}_6\text{O}$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 537.2, 실측치 537.2.
Ex. 77.014 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (br s, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.05 (t, J = 7.6, 1H), 6.86 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.4, 1H), 6.69 (d, J = 9.6, 1H), 6.39 (d, J = 7.6, 1H), 6.35 (m, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.96 (m, 3H), 2.93 (t, J = 5.8, 2H), 1.95-2.30 (2 br s, 4H), 1.80-1.93 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.2, 2H), 0.83 (m, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClN}_6$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치
Ex. 77.015 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 1.6, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.6, 1H), 6.88 (br s, 2H), 6.78 (d, J = 8.0, 1H), 6.40 (m, 2H), 4.13 (br s, 2H), 3.57 (t, J = 5.6, 2H), 3.00 (t, J = 5.6, 2H), 1.95-2.30 (2 br s, 4H), 1.65 b(m, 1H), 1.70-1.00 (m, 8H), 0.47 (m, 2H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_5$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 556.2, 실측치 556.2.

Ex. 77.016	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 13.2, 2.0, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.6, 1H), 7.04 (br d, J = 6.8, 2H), 6.46 (m, 1H), 6.37 (d, J = 11.2, 1H), 5.07 (d, J = 5.6, 2H), 4.64 (br s, 2H), 4.07 (t, J = 5.6, 2H), 3.11 (t, J = 5.6, 2H), 2.10-2.40 (2 br s, 4H), 2.00 (t, J = 5.6, 1H), 1.02 (br s, 6H).</p>	<p>MS: (ES) <i>m/z</i> C₃₁H₂₈F₅N₅O [M + H]⁺에 대한 계산치 582.2, 실큐치 582.2.</p>
Ex. 77.017	<p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.2, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7, 14, 1H), 7.29 (t, J = 7.6, 1H), 7.12 (d, J = 7.6, 2H), 6.96 (dd, J = 7.6, 10, 1H), 6.65 (dd, J = 4.4, 8.0, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.6, 2H), 3.04 (t, J = 5.6, 2H), 2.12-2.36 (m, 4H), 0.99 (t, J = 7.6, 6H).</p>	<p>MS: (ES) <i>m/z</i> C₂₉H₂₆F₅N₆ [M + H]⁺에 대한 계산치 553.2, 실큐치 553.2.</p>
Ex. 77.018	<p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 2.2, 14, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.4, 1H), 7.26 (d, J = 8.4, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.6, 2H), 6.87 (dd, J = 1.6, 8.4, 1H), 6.36 (d, J = 3.2, 1H), 4.10 (T, J = 6.0, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.02 (t, J = 6.0, 2H), 2.17-2.37 (m, 4H), 1.03 (t, J = 8.0, 6H).</p>	<p>MS: (ES) <i>m/z</i> C₃₀H₂₈F₄N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 534.2, 실큐치 534.2.</p>

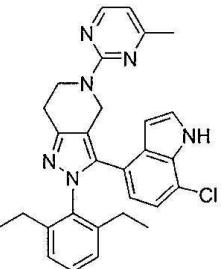
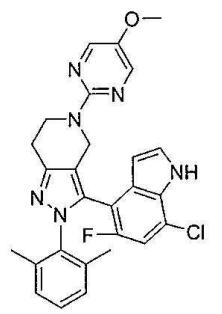
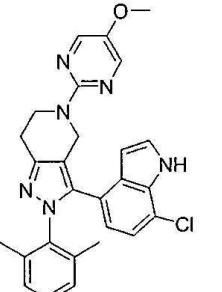
Ex. 77.019 	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 2.1, 14, 1H), 7.37 (t, J = 7.6, 1H), 7.29 (d, J = 3.2, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 6.57 (dd, J = 1.0, 12, 1H), 6.45 (t, J = 3.4, 1H), 4.10 (t, J = 5.6, 2H), 3.02 (t, J = 5.6, 2H), 2.18-2.39 (m, 4H), 1.04 (t, J = 7.6, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_5\text{N}_5$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 552.2, 실측치 552.2.
Ex. 77.020 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 13.2, 2.0, 1H), 7.28 (t, J = 2.8, 1H), 7.24 (t, J = 7.2, 1H), 7.06 (d, J = 6.8, 2H), 6.53 (dd, J = 2.6, 2.6, 1H), 6.49 (d, J = 10.4, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.07 (t, J = 5.6, 2H), 3.11 (t, J = 5.6, 2H), 2.05-2.40 (2 br s, 4H), 1.02 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{ClF}_5\text{N}_5$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 586.2, 실측치 586.2.
Ex. 77.021 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 0.8, 2.2, 1H), 7.19 – 7.30 (m, 2H), 7.00 – 7.10 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 2.8, 6.1, 1H), 6.61 (d, J = 10.8, 1H), 6.43 (dd, J = 2.1, 3.2, 1H), 4.58 (d, J = 15.4, 1H), 4.28 (d, J = 15.4, 1H), 3.82-3.92 (m, 2H), 3.15 (t, J = 5.7, 2H), 2.43 (d, J = 0.9, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.74 (s, 3H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_5$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 504.2, 실측치 504.2.

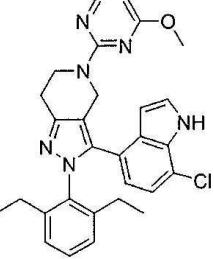
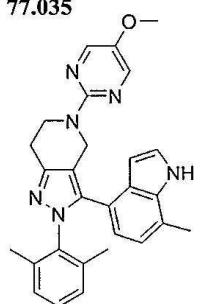
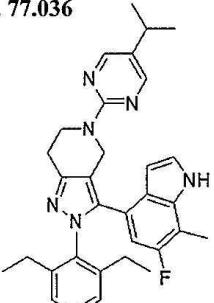
Ex. 77.022 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.22 (t, J = 2.8, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 7.2, 1.6, 1H), 6.52 (t, J = 10.4, 1H), 7.22 (dd, J = 2.8, 2.8 1H), 4.79 (m, 2H), 4.51 (d, J = 15.2, 1H), 4.24 (d, J = 15.2, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.12 (t, J = 6.2, 2H), 2.84 (퀸트, J = 6.8, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.55 (섹스텟, J = 7.8, 1H), 2.45 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 2.20 (섹스텟, J = 7.4, 1H), 1.95 (섹스텟, J = 7.4, 1H), 1.21 (m, 9H), 0.76 (t, J = 7.6, 3H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 556.3, 실측치 556.3.
Ex. 77.023 	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 2H), 7.37 (d, J = 3.2, 1H), 7.10 (d, J = 5.2, 2H), 6.83 (t, J = 4.0, 1H), 6.58 (d, J = 12, 1H), 6.34 (d, J = 3.0, 1H), 4.81 (d, J = 17, 1H), 4.51 (d, J = 17, 1H), 4.13-4.37 (m, 2H), 2.97 (t, J = 5.6, 2H), 2.73-2.85 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.8, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FN}_6$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 495.3, 실측치 495.3.
Ex. 77.024 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (br s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.23 (t, J = 2.8, 1H), 7.23 (t, J = 2.8, 1H), 7.17 (t, J = 7.6, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6, 1.6, 1H), 6.86 (dd, J = 7.6, 1.2, 1H), 8.50 (d, J = 10.4, 1H), 6.38 (t, J = 2.6, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 1H), 2.74 (퀸트, J = 6.8, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.19 (섹스텟, J = 7.4, 1H), 1.96 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 1.21 (m, 9H), 0.76 (t, J = 7.6, 3H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{FN}_6\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 539.3, 실측치 539.3.

Ex. 77.025 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 2.8, 1H), 7.29 (t, J = 6.0, 1H), 7.19 (t, J = 7.6, 1H), 7.15 (dd, J = 8.0, 8.0, 1H), 6.87 (d, J = 7.6, 1H), 6.62 (m, 2H), 6.38 (t, J = 2.6, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.70 (d, J = 15.2, 1H), 4.40 (d, J = 15.6, 1H), 4.18 (d, J = 5.6, 2H), 3.06 (dd, J = 5.6, 5.6, 2H), 2.52 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 2.43 (섹스텟, J = 7.4, 1H), 2.16 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 1.94 (섹스텟, J = 7.2, 1H), 1.22 (d, J = 11, 3H), 0.75 (d, J = 7.6, 3H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 564.2, 실측치 564.2.
Ex. 77.026 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 – 8.22 (m, 2H), 7.10 – 7.40 (m, 3H), 6.98 (br, 2H), 6.39 – 6.54 (m, 2H), 4.62 – 4.68 (m, 2H), 4.08 (t, J = 5.7, 2H), 3.13 (t, J = 5.8, 2H), 2.36 (J = 1.8, 3H), 2.00 (br, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{N}_5$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 538.2, 실측치 538.2.
Ex. 77.027 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.8, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.99 (t, J = 7.2, 1H), 6.95 (t, J = 6.8, 1H), 6.67 (d, J = 7.2, 1H), 6.38 (d, J = 5.2, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.2, 2H), 4.55 (d, J = 15.6, 1H), 4.25 (d, J = 16.4, 1H), 3.87 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 5.6, 5.6, 2H), 2.33 (섹스텟, J = 7.4, 1H), 2.25 (섹스텟, J = 7.8, 1H), 2.09 (dd, J = 5.6, 5.6, 1H), 1.98 (섹스텟, J = 7.4, 1H), 1.75 (섹스텟, J = 7.4, 1H), 1.02 (d, J = 7.6, 3H), 0.75 (d, J = 7.4, 3H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 582.2, 실측치 582.2.

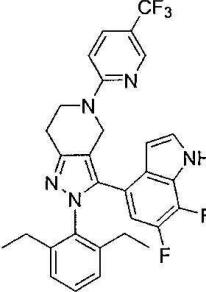
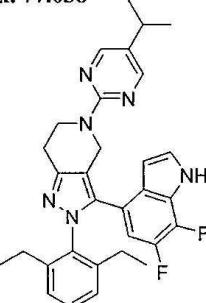
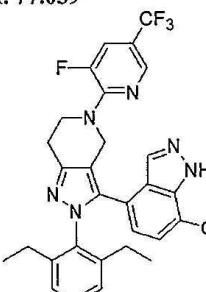
[0686]

Ex. 77.028	<p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 6.93-7.00 (m, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 9.6, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 3.0, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 15, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 15, 1H), 4.07-4.15 (m, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 5.2, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.8, 6H).</p>	<p>MS: (ES) <i>m/z</i> C₃₀H₃₀ClFN₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 514.2, 실측치 514.2.</p>
Ex. 77.029	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (br s, 2H), 8.07 (br s, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.93 (t, <i>J</i> = 7.4, 1H), 6.81 (br s, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> = 6.8, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 7.2, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.71 (br s, 2H), 4.22 (br s, 2H), 2.90 (t, <i>J</i> = 5.8, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.85 (br s, 6H).</p>	<p>MS: (ES) <i>m/z</i> C₂₈H₂₅F₃N₆ [M + H]⁺에 대한 계산치 582.2, 실측치 503.2.</p>
Ex. 77.030	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 13.6, 2.0, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 2.8, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.6, 1H), 6.94 (br s, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.2, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 7.2, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.08 (t, <i>J</i> = 5.6, 2H), 3.13 (t, <i>J</i> = 5.8, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.00 (br s, 6H).</p>	<p>MS: (ES) <i>m/z</i> C₂₉H₂₅F₄N₅ [M + H]⁺에 대한 계산치 520.2, 실측치 520.2.</p>

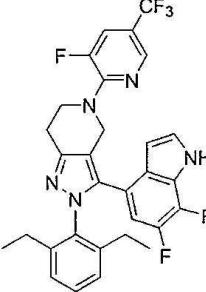
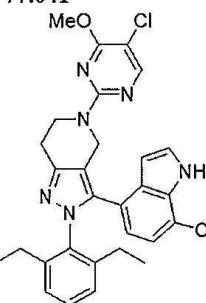
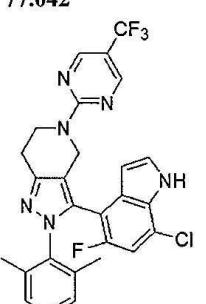
Ex. 77.031 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (br s, 1H), 8.16 (d, J = 5.2, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.8, 1H), 7.02 (d, J = 7.2, 2H), 6.94 (d, J = 8.0, 1H), 6.59 (dd, J = 2.8, 2.8, 1H), 6.54 (d, J = 8.0, 1H), 6.36 (d, J = 4.8, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.8, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.10-2.40 (2 br s, 4H), 0.99 (br s, 6H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_6$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 497.2, 질측치 497.2.	
Ex. 77.032 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (br s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.29 (t, J = 2.8, 1H), 7.06 (d, J = 4.8, 2H), 6.85 (d, J = 9.6, 1H), 6.80 (dd, J = 4.4, 4.4, 1H), 6.47 (dd, J = 2.8, 2.8, 1H), 4.71 (d, J = 15.6, 1H), 4.57 (d, J = 16, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.04 (t, J = 5.8, 2H), 2.20 (d, J = 1.6, 3H), 1.72 (s, 3H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClFN}_6\text{O}$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 503.2, 질측치 503.2.	
Ex. 77.033 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (br s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.30 (t, J = 2.8, 1H), 7.08 (t, J = 7.6, 1H), 6.97 (d, J = 7.6, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.57 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.24 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.03 (t, J = 5.8, 2H), 1.98 (s, 6H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 485.1, 질측치 485.1.	

Ex. 77.034 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (br s, 1H), 8.04 (d, J = 5.6, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (t, J = 7.6, 1H), 7.02 (d, J = 7.2, 2H), 6.94 (d, J = 8.0, 1H), 6.56 (t, J = 2.4, 1H), 6.55 (d, J = 8.0, 1H), 5.97 (d, J = 5.2, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.29 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.02 (t, J = 5.8, 2H), 2.15-2.42 (2 br s, 4H), 1.00 (s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 513.2, 실측치 513.2.
Ex. 77.035 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (br s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.25 (t, J = 2.8, 1H), 7.06 (t, J = 7.6, 1H), 6.94 (br s, 2H), 6.76 (d, J = 7.2, 1H), 6.56 (d, J = 7.2, 1H), 6.53 (dd, J = 2.6, 2.6, 1H), 4.71 (br s, 2H), 4.23 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.03 (t, J = 5.8, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.99 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 465.2, 실측치 465.2.
Ex. 77.036 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 – 8.21 (m, 3H), 7.17 – 7.31 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.7, 2H), 6.47 (dd, J = 2.0, 3.2, 1H), 6.40 (d, J = 10.9, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.8, 2H), 2.75 (h, J = 6.9, 1H), 2.10 – 2.33 (m, 7H), 1.21 (d, J = 6.9, 6H), 0.80 – 1.08 (m, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{FN}_6$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 523.3, 실측치 523.3.

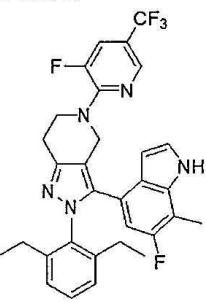
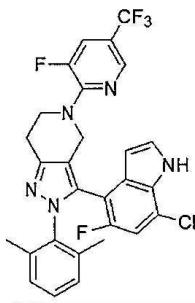
[0689]

Ex. 77.037 	^1H NMR (TFA 염) (400 MHz, CD ₃ OD) δ 11.56 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.4, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 2.8, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.6, 1H), 7.15 (br s, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.8, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.22 (br s, 2H), 3.05 (t, <i>J</i> = 5.8, 2H), 2.27 (br s, 4H), 1.00 (br s, 6H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₃₀ H ₂₆ F ₅ N ₅ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 552.2, 실측치 552.2.
Ex. 77.038 	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.01 (br s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.6, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 2.6, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.6, 2H), 6.45 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (br s, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 5.8, 2H), 2.76 (헵 텃, <i>J</i> = 7.0, 1H), 2.00-2.40 (2 br s, 4H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.2, 6H), 1.00 (br s, 6H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₃₁ H ₃₂ F ₂ N ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 527.2, 실측치 527.2.
Ex. 77.039 	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.28 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 2.2, 14, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 8.4, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.0, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> = 7.6, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.16 (t, <i>J</i> = 5.6, 2H), 3.05 (t, <i>J</i> = 5.6, 2H), 2.14-2.37 (m, 4H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.6, 6H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₉ H ₂₆ ClF ₄ N ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 569.2, 실측치 569.2.

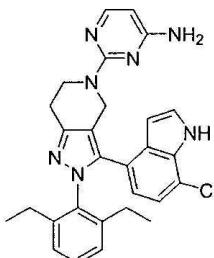
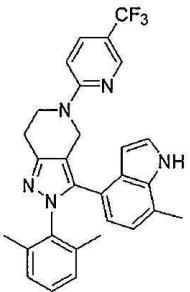
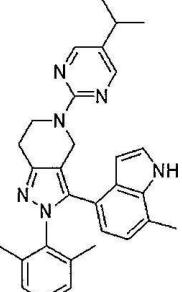
[0690]

Ex. 77.040 	^1H NMR (TFA 염) (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.0, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.2, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 2.8, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 6.8, 2H), 6.47 (m, 2H), 4.62 (br s, 2H), 4.07 (t, <i>J</i> = 5.6, 2H), 3.11 (t, <i>J</i> = 5.6, 2H), 2.15–2.40 (2 br s, 4H), 1.00 (br s, 6H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₃₀ H ₂₅ F ₆ N ₅ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 570.2, 실측치 570.2.
Ex. 77.041 	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 3.0, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.25 – 7.34 (m, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.7, 1H), 6.96 – 7.04 (m, 3H), 6.52 – 6.59 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.02 (t, <i>J</i> = 5.9, 2H), 2.10 – 2.38 (br, m, 4H), 0.88 – 1.08 (br, m, 6H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₉ H ₂₉ Cl ₂ N ₆ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 547.2, 실측치 547.1.
Ex. 77.042 	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 9.7, 3H), 7.34 (t, <i>J</i> = 2.9, 1H), 7.04 – 7.10 (m, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 9.7, 1H), 6.78 – 6.85 (m, 1H), 6.43 – 6.46 (m, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 16.1, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 16.1, 1H), 4.29 – 4.42 (m, 2H), 3.06 (t, <i>J</i> = 5.9, 2H), 2.19 (d, <i>J</i> = 1.8, 3H), 1.73 (s, 3H).	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₇ H ₂₂ ClF ₄ N ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 541.1, 실측치 541.2.

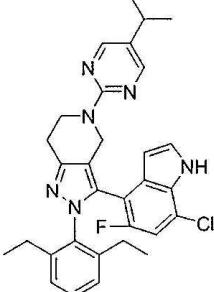
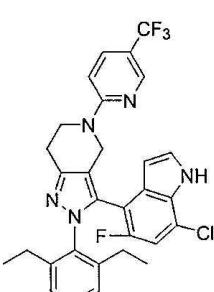
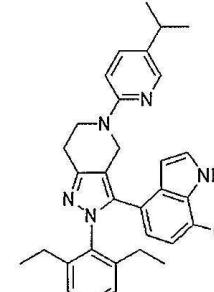
[0691]

Ex. 77.043 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 2.2$, 2H), 7.38 (dd, $J = 2.0$, 13.1, 1H), 7.18 – 7.34 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 7.7$, 2H), 6.36 – 6.50 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 5.8$, 2H), 3.11 (t, $J = 5.8$, 2H), 2.10 – 2.40 (m, 7H), 2.00 (br, 6H), 0.88 – 1.08 (m, 6H)..	MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_5\text{N}_5$ [M + H] $^+$ 에 대한 계산치 566.2, 실큐치 566.2.
Ex. 77.044 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 8.18 (dt, $J = 1.1$, 2.1, 1H), 7.18 – 7.47 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 0.7$, 4.5, 2H), 6.78 – 6.92 (m, 2H), 6.48 (ddd, $J = 0.6$, 2.2, 3.1, 1H), 4.74 (d, $J = 15.7$, 1H), 4.44 (d, $J = 15.7$, 1H), 3.99 – 4.14 (m, 2H), 3.13 (t, $J = 5.8$, 2H), 2.20 (d, $J = 1.7$, 3H), 1.73 (s, 3H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClF}_5\text{N}_5$ [M + H] $^+$ 에 대한 계산치 558.1, 실큐치 558.1.
Ex. 77.045 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (br s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.31 (t, $J = 2.8$, 1H), 7.20 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.03 (d, $J = 7.6$, 2H), 6.95 (d, $J = 8.0$, 1H), 6.56 (m, 2), 4.69 (br s, 2H), 4.24 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.02 (t, $J = 5.8$, 2H), 2.15–2.40 (m, 4H), 0.99 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}$ [M + H] $^+$ 에 대한 계산치 513.2, 실큐치 513.2.

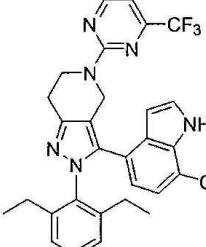
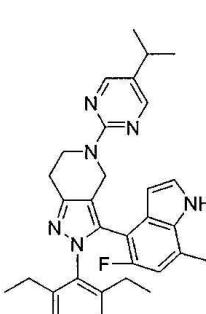
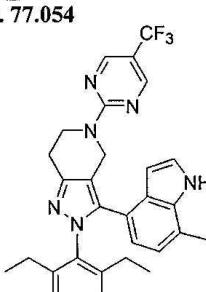
[0692]

Ex. 77.046 	^1H NMR (TFA 염) (400 MHz, CD ₃ OD) δ 11.30 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 6.8, 1H), 7.46 (t, J = 2.8, 1H), 7.29 (t, J = 7.6, 1H), 7.13 (br s, 2H), 6.94 (d, J = 7.6, 1H), 6.54 (d, J = 8.0, 1H), 6.50 (dd, J = 2.6, 1H), 6.10 (d, J = 7.2, 1H), 4.71 (br s, 2H), 4.22 (br s, 2H), 3.08 (t, J = 5.8, 2H), 2.30 (br s, 4H), 1.21 (d, J = 7.2, 6H), 1.00 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z C ₂₈ H ₂₈ ClN ₇ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 498.2, 실측치 498.2.
Ex. 77.047 	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (d, J = 2.4, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 2.5, 9.0, 1H), 7.24 – 7.32 (m, 1H), 7.07 (t, J = 7.5, 1H), 6.95 (br, 2H), 6.76 – 6.83 (m, 1H), 6.49 – 6.62 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.20 (t, J = 5.8, 2H), 3.06 (t, J = 5.8, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.98 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z C ₂₉ H ₂₇ F ₃ N ₅ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 502.2, 실측치 502.2.
Ex. 77.048 	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.18 (s, 3H), 7.24 – 7.26 (m, 1H), 7.06 (t, J = 7.5, 1H), 6.95 (br, 2H), 6.76 (dd, J = 1.0, 7.4, 1H), 6.50 – 6.60 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.9, 2H), 2.75 (p, J = 6.9, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.99 (br s, 6H), 1.21 (d, J = 6.9, 6H).	MS: (ES) m/z C ₃₀ H ₃₃ N ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 477.3, 실측치 477.2.

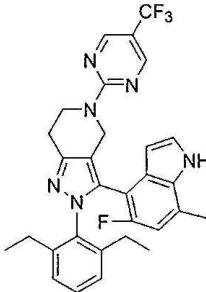
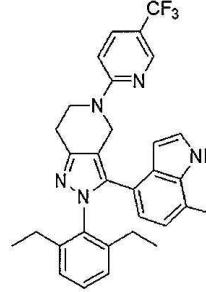
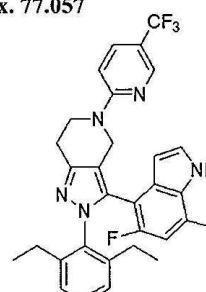
[0693]

Ex. 77.049 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (br s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.25 (t, J = 2.8, 1H), 7.19 (t, J = 7.6, 1H), 7.15 (dd, J = 7.6, 7.6, 1H), 6.88 (dd, J = 7.2, 0.8, 1H), 6.83 (d, J = 9.6, 1H), 6.44 (dd, J = 2.6, 1H), 4.75 (d, J = 16, 1H), 4.63 (d, J = 16, 1H), 4.41 (퀀트, J = 6.6, 1H), 4.18 (퀀트, J = 6.6, 1H), 3.03 (t, J = 5.8, 2H), 2.76 (섹스텟, J = 7.2, 1H), 2.51 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 2.41 (섹스텟, J = 8.0, 1H), 2.16 (섹스텟, J = 7.2, 1H), 1.93 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 1.20 (m, 9H), 0.75 (t, J = 7.4, 3H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{ClFN}_6$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 543.2, 실측치 543.2.
Ex. 77.050 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.4, 1H), 7.30 (t, J = 2.8, 1H), 7.20 (t, J = 7.6, 1H), 7.15 (t, J = 6.4, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.8, 1H), 6.43 (t, J = 2.6, 1H), 4.70 (d, J = 15.2, 1H), 4.42 (d, J = 15.6, 1H), 4.17 (t, J = 5.8, 2H), 3.06 (t, J = 5.6, 2H), 2.50 (섹스텟, J = 8.0, 1H), 2.43 (섹스텟, J = 7.8, 1H), 2.15 (섹스텟, J = 7.4, 1H), 1.92 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 1.21 (t, J = 7.4, 3H), 0.75 (t, J = 7.6, 3H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{ClF}_4\text{N}_5$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 568.2, 실측치 568.2.
Ex. 77.051 	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (d, J = 2.5, 1H), 7.48 (dd, J = 2.6, 8.8, 1H), 7.44 (d, J = 3.2, 1H), 7.27 (t, J = 7.6, 1H), 7.10 (br s, 2H), 6.92 (d, J = 8.0, 1H), 6.80 (d, J = 8.8, 1H), 6.54 (d, J = 8.0, 1H), 6.51 (d, J = 3.1, 1H), 4.47 (br s, 2H), 4.04 (t, J = 5.6, 2H), 3.00 (t, J = 5.6, 2H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.28 (br s, 4H), 1.21 (d, J = 6.8, 6H), 0.99 (br s, 6H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClN}_5$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 524.2, 실측치 524.2.

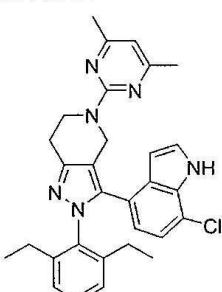
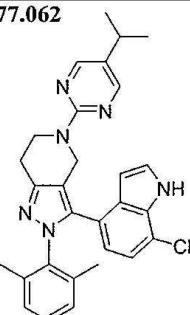
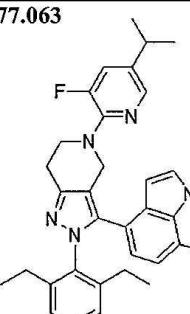
[0694]

Ex. 77.052 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 3.6, 1\text{H}$), 7.31 (t, $J = 2.6, 1\text{H}$), 7.21 (t, $J = 7.8, 1\text{H}$), 7.03 (d, $J = 7.2, 2\text{H}$), 6.95 (d, $J = 8.0, 1\text{H}$), 6.76 (d, $J = 4.4, 1\text{H}$), 6.61 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 8.0, 1\text{H}$), 4.86 (br s, 2H), 4.34 (br s, 2H), 3.04 (t, $J = 6.0, 2\text{H}$), 2.12-2.42 (2 br s, 4H), 0.99 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_6$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 551.2, 실측치 551.2.
Ex. 77.053 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 2H), 8.13 (br s, 1H), 7.24 (t, $J = 2.8, 1\text{H}$), 7.18 (t, $J = 7.4, 1\text{H}$), 7.14 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 7.6, 1\text{H}$), 6.59 (d, $J = 11.2, 1\text{H}$), 6.40 (t, $J = 2.6, 1\text{H}$), 4.76 (d, $J = 16, 1\text{H}$), 4.62 (d, $J = 16, 1\text{H}$), 4.40 (퀀트, $J = 6.6, 1\text{H}$), 4.17 (퀀트, $J = 6.8, 1\text{H}$), 3.03 (t, $J = 5.6, 2\text{H}$), 2.75 (섹스텟, $J = 7.0, 1\text{H}$), 2.53 (섹스텟, $J = 7.6, 1\text{H}$), 2.44 (섹스텟, $J = 7.6, 1\text{H}$), 2.41 (s, 3H), 2.19 (섹스텟, $J = 6.8, 1\text{H}$), 1.96 (섹스텟, $J = 7.6, 1\text{H}$), 1.22 (m, 9H), 0.74 (t, $J = 7.6, 3\text{H}$).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{FN}_6$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 523.2, 실측치 523.2.
Ex. 77.054 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (br s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 7.6, 1\text{H}$), 7.02 (d, $J = 5.6, 2\text{H}$), 6.76 (d, $J = 7.6, 1\text{H}$), 6.55 (d, $J = 7.6, 1\text{H}$), 6.49 (d, $J = 2.8, 1\text{H}$), 4.86 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.04 (d, $J = 6.0, 2\text{H}$), 2.43 (s, 3H), 2.10-2.42 (2 br s, 4H), 1.00 (s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 531.2, 실측치 531.2.

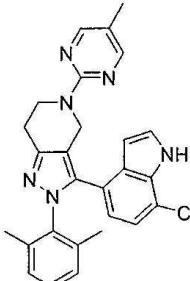
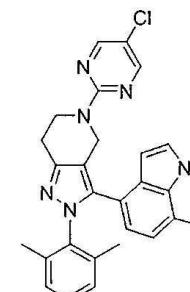
[0695]

Ex. 77.055 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.25 (t, J = 3.2, 1H), 7.19 (t, J = 7.6, 1H), 7.15 (dd, J = 8.0, 8.0, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 1.2, 1H), 6.61 (d, J = 10.8, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.92 (d, J = 16, 1H), 4.69 (d, J = 16, 1H), 6.61 (퀀트, J = 6.4, 1H), 4.31 (퀀트, J = 6.6, 1H), 3.05 (t, J = 6.0, 2H), 2.50 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 2.43 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (섹스텟, J = 8.0, 1H), 1.96 (섹스텟, J = 7.6, 1H), 1.21 (t, J = 7.6, 3H), 0.75 (t, J = 7.4, 3H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_6$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 549.2, 실큐치 549.2.
Ex. 77.056 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 – 8.42 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 2.5, 9.0, 1H), 7.16–7.32 (m, 2H), 7.03 (br, 2H), 6.78 (dd, J = 1.0, 7.4, 1H), 6.49 – 6.62 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.21 (t, J = 5.9, 2H), 3.05 (t, J = 5.9, 2H), 2.10 – 2.45 (br m, 7H), 0.88 – 1.08 (br m, 6H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 530.3, 실큐치 530.2.
Ex. 77.057 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (q, J = 1.3, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 2.5, 9.1, 1H), 7.11–7.31 (m, 3H), 6.81 – 6.91 (m, 1H), 6.62 (d, J = 10.2, 2H), 6.38 (dd, J = 2.1, 3.2, 1H), 4.69 (d, J = 15.4, 1H), 4.40 (d, J = 15.4, 1H), 4.13 – 4.25 (m, 2H), 2.99 – 3.10 (m, 2H), 2.38 – 2.55 (m, 5H), 1.90 – 2.20 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.5, 3H), 0.74 (t, J = 7.5, 3H). MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_5$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 548.2, 실큐치 548.2.

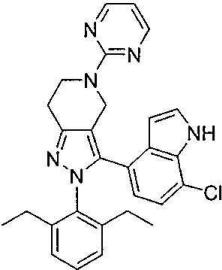
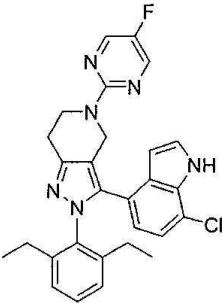
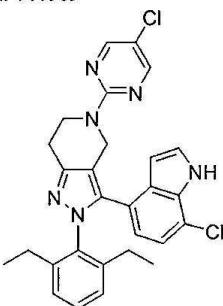
Ex. 77.058	<p>¹H NMR (TFA 염) (400 MHz, CD₃OD) δ 11.33 (br s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.0, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 2.8, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.2, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 10, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 2.4, 2.4, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 15.6, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 16, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.08 (t, <i>J</i> = 5.6, 2H), 2.43 (m, 2.43, 2H), 2.14 (셋스텟, <i>J</i> = 7.5, 1H), 1.92 (셋스텟, <i>J</i> = 7.5, 1H), 1.23 (t, <i>J</i> = 7.4, 3H), 0.72 (t, <i>J</i> = 7.6, 3H).</p>	<p>MS: (ES) <i>m/z</i> C₃₀H₂₅ClF₅N₅[M + H]⁺에 대한 계산치 586.1, 실측치 586.1.</p>
Ex. 77.059	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.82 (t, <i>J</i> = 1.6, 1H), 7.08 – 7.28 (m, 4H), 6.83 – 6.90 (m, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 10.8, 1H), 6.40 – 6.47 (m, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 15.2, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 15.2, 1H), 3.82 – 3.85 (m, 2H), 3.12 (t, <i>J</i> = 5.8, 2H), 2.84 (p, <i>J</i> = 6.9, 2H), 2.40 – 2.55 (m, 5H), 1.95 – 2.21 (m, 2H), 1.20 – 1.25 (m, 9H), 0.73 – 0.79 (m, 3H).</p>	<p>MS: (ES) <i>m/z</i> C₃₃H₃₆F₂N₅[M + H]⁺에 대한 계산치 540.3, 실측치 540.2.</p>
Ex. 77.060	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (br s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.21 (t, <i>J</i> = 3.0, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.6, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.2, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.2, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 7.6, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 2.8, 2.8, 1H), 4.8 (br s, 2H), 4.29 (br s, 2H), 3.02 (t, <i>J</i> = 5.6, 2H), 2.75 (셋스텟, <i>J</i> = 7.0, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.00-2.40 (m, 4H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.2, 6H), 0.99 (br s, 6H).</p>	<p>MS: (ES) <i>m/z</i> C₃₂H₃₆N₆[M + H]⁺에 대한 계산치 505.3, 실측치 505.3.</p>

Ex. 77.061 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.04 (t, J = 7.8, 1H), 6.86 (d, J = 7.2, 1H), 6.79 (d, J = 8.0, 1H), 6.52 (t, J = 2.4, 1H), 6.39 (d, J = 7.6, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.68 (br s, 2H), 4.15 (t, J = 5.6, 2H), 2.82 (t, J = 5.8, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.90-2.15 (m 4H), 0.82 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_6$ [M + H] ⁺ 예 대한 계산치 510.2, 질측치 510.2.
Ex. 77.062 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (br s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.24 (t, J = 2.8, 2H), 7.07 (t, J = 7.6, 1H), 6.95 (d, J = 8.0, 2H), 6.57 (d, J = 7.6, 1H), 6.54 (dd, J = 2.4, 2.4, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.29 (br s, 2H), 3.04 (t, J = 5.8, 2H), 2.76 (퀀트, J = 7.0, 1H), 1.97 (br s, 6H), 1.2 (d, J = 7.2, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_6$ [M + H] ⁺ 예 대한 계산치 497.2, 질측치 497.2
Ex. 77.063 	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (s, 1H), 7.42 (d, J = 3.1, 1H), 7.33 (dd, J = 1.9, 14, 1H), 7.27 (t, J = 7.6, 1H), 7.11 (br s, 2H), 6.91 (d, J = 7.6, 1H), 6.51-6.56, (m, 2H), 4.39 (br s, 2H), 3.85 (t, J = 5.6, 2H), 3.03 (t, J = 5.6, 2H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.30 (br s, 4H), 1.23 (d, J = 7.6, 6H), 1.00 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClFN}_5$ [M + H] ⁺ 예 대한 계산치 542.2, 질측치 542.2.

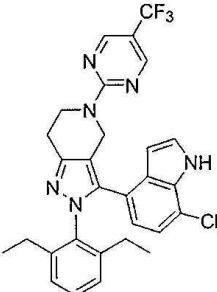
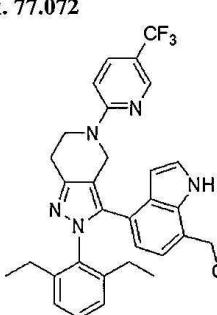
[0698]

Ex. 77.064 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (br s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.24 (t, J = 3.0, 1H), 7.07 (t, J = 7.4, 1H), 6.95 (d, J = 8.0, 3H), 6.55 (d, J = 2.8, 1H), 6.54 (d, J = 2.4, 1H), 4.73 (br s, 2H), 4.27 (br s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_6$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 469.1, 실측치 469.1.
Ex. 77.065 	^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3$) δ 8.20 (br s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, J = 3.2, 1H), 7.08 (t, J = 7.6, 1H), 6.95 (2 br s, 2H), 6.90 (d, J = 8.0, 1H), 6.50 (d, J = 8.0, 1H), 6.45 (d, J = 3.2, 1H), 4.71 (br s, 2H), 4.24 (br s, 2H), 2.97 (t, J = 5.8, 2H), 1.93 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 489.1, 실측치 489.1.
Ex. 77.066 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (br s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.24 (t, J = 8.0, 1H), 7.20 (t, J = 7.6, 1H), 7.02 (d, J = 7.2, 2H), 6.93 (d, J = 7.6, 1H), 6.54 (m, 2H), 4.73 (br s, 2H), 4.28 (br s, 2H), 3.02 (t, J = 5.8, 2H), 2.07-2.42 (2 br s, 4H), 2.11 (s, 3H), 0.99 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_6$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 497.2, 실측치 497.2.

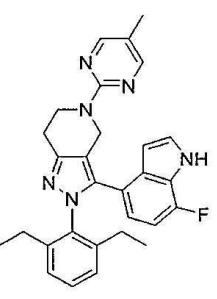
[0699]

Ex. 77.067	 <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (br s, 1H), 7.24 (d, J = 4.8, 2H), 7.25 (t, J = 2.8, 1H), 7.21 (d, J = 7.6, 1H), 7.03 (d, J = 7.2, 2H), 6.94 (d, J = 7.6, 2H), 6.54 (m, 2H), 6.47 (t, J = 4.6, 1H), 4.77 (br s, 2H), 4.32 (br s, 2H), 3.04 (t, J = 5.8, 2H), 2.13-2.42 (2 br s, 4H), 0.99 (br s, 6H).</p>	<p>MS: (ES) <i>m/z</i> C₂₈H₂₇ClN₆ [M + H]⁺에 대한 계산치 483.2, 실측치 483.2.</p>
Ex. 77.068	 <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (br s, 1H), 8.19 (br s, 2H), 7.29 (t, J = 2.8, 1H), 7.21 (t, J = 7.8, 1H), 7.03 (d, J = 7.6, 2H), 6.96 (d, J = 8.0, 1H), 6.56 (d, J = 4.8, 1H), 6.55 (d, J = 2.6, 1H), 4.72 (br s, 2H), 4.26 (br s, 2H), 3.02 (t, J = 5.8, 2H), 2.15-2.42 (2 br s, 4H), 0.99 (s, 6H).</p>	<p>MS: (ES) <i>m/z</i> C₂₈H₂₆ClFN₆ [M + H]⁺에 대한 계산치 501.1, 실측치 501.1.</p>
Ex. 77.069	 <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (br s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.31 (t, J = 2.6, 1H), 7.21 (t, J = 7.8, 1H), 7.03 (d, J = 7.5, 2H), 6.96 (d, J = 8.0, 1H), 6.54 (m, 2H), 4.74 (br s, 2H), 4.27 (br s, 2H), 3.02 (t, J = 11.6, 2H), 2.15-2.42 (2 br s, 4H), 0.99 (s, 6H).</p>	<p>MS: (ES) <i>m/z</i> C₂₈H₂₆Cl₂N₆ [M + H]⁺에 대한 계산치 517.2, 실측치 517.2.</p>

[0700]

Ex. 77.070 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (br s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (d, J = 3.2, 1H), 7.22 (t, J = 7.8, 1H), 7.04 (br d, J = 7.2, 2H), 6.89 (d, J = 7.6, 1H), 6.49 (d, J = 7.6, 1H), 6.46 (d, J = 3.2, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.36 (br s, 2H), 2.99 (t, J = 5.8, 2H), 2.22 (2 br s, 4H), 0.98 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_6$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 551.2, 실측치 551.2.
Ex. 77.071 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (br s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.26 (t, J = 2.8, 1H), 7.20 (t, J = 7.6, 1H), 7.03 (t, J = 7.2, 2H), 7.60 (d, J = 7.6, 1H), 6.55 (m, 2H), 4.74 (br s, 2H), 4.29 (br s, 2H), 3.03 (t, J = 5.85, 2H), 2.76 (칩펫, J = 7.0, 1H), 2.10-2.40 (2 br s, 4H), 1.21 (d, J = 7.2, 6H), 0.99 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_6$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 525.3, 실측치 525.3.
Ex. 77.072 	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 2.5, 9.1, 1H), 7.40 (d, J = 3.1, 1H), 7.25 (t, J = 7.6, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.90 (dd, J = 5.2, 8.3, 2H), 6.58 (d, J = 7.4, 1H), 6.45 (d, J = 3.2, 1H), 4.83 – 4.89 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.8, 2H), 2.11 – 2.46 (m, 4H), 0.85 – 1.08 (m, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 564.2, 실측치 564.2.

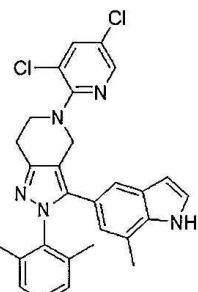
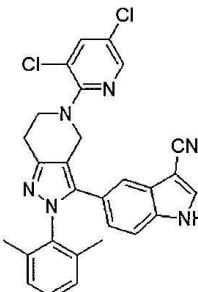
[0701]

Ex. 77.073 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.6, 1H), 7.12 (t, J = 2.8, 1H), 7.02 (br d, J = 6.0, 2H), 6.91 (dd, J = 13.6, 3.2, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.41 (br s, 2H), 3.83 (t, J = 5.8, 2H), 3.11 (t, J = 5.8, 2H), 2.1-2.42 (2 br s, 4H), 1.81 (m, 1H), 0.86-1.10 (m, 8H), 0.60 (m, 2H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_5$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 524.3, 실측치 524.3.
Ex. 77.074 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 2.3, 1H), 7.27 (d, J = 1.6, 1H), 7.20 (t, J = 7.6, 1H), 7.16 (t, J = 2.8, 1H), 7.02 (d, J = 6.8, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.29 (br s, 2H), 3.72 (t, J = 5.6, 2H), 3.16 (t, J = 5.6, 2H), 2.10-2.50 (2 br s, 4H), 1.79 (m, 1H), 0.90-1.10 (m, 8H), 0.62 (m, 2H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 540.2, 실측치 540.2.
Ex. 77.075 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (br s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.20 (t, J = 7.8, 1H), 7.17 (t, J = 2.8, 1H), 7.02 (br d, J = 6.8, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.73 (br s, 2H), 4.28 (br s, 2H), 3.02 (t, J = 5.8, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.10-2.44 (2 br s, 4H), 0.99 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FN}_6$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 482.2, 실측치 482.2.

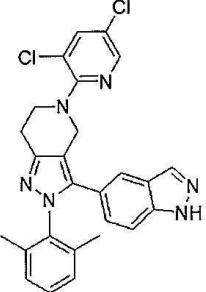
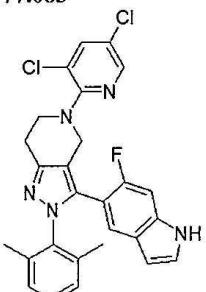
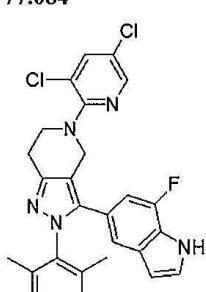
[0702]

Ex. 77.076	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (br s, 1H), 8.49 (br s, 2H), 7.23 (t, J = 2.6, 1H), 7.20 (t, J = 7.6, 1H), 7.03 (br d, J = 7.6, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.84 (br s, 2H), 4.37 (br s, 2H), 3.05 (t, J = 12, 2H), 2.04-2.42 (2 br s, 4H), 0.98 (br s, 6H).</p>	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₉ H ₂₆ F ₄ N ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 535.2, 실측치 535.2.
Ex. 77.077	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (br s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.23 (t, J = 6.8, 1H), 7.20 (d, J = 7.2, 1H), 7.02 (d, J = 6.8, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.27 (br s, 2H), 3.02 (d, J = 6.0, 2H), 2.06-2.40 (2 br s, 4H), 0.97 (br s, 6H).</p>	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₈ H ₂₆ ClF ₄ N ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 501.2, 실측치 501.2.
Ex. 77.078	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (br s, 1H), 8.14 (d, J = 1.6, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.82 (d, J = 2.8, 1H), 7.25 (t, J = 2.8, 1H), 7.20 (d, J = 8.0, 1H), 7.03 (br d, J = 7.6, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.48-6.56 (m, 2H), 4.56 (br s, 2H), 4.15 (t, J = 5.8, 2H), 3.08 (t, J = 5.8, 2H), 2.00-2.42 (2 br s, 4H), 0.99 (br s, 6H).</p>	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₈ H ₂₇ FN ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 467.2, 실측치 467.2.

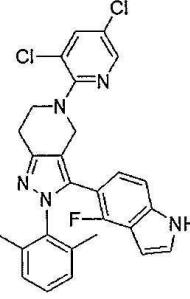
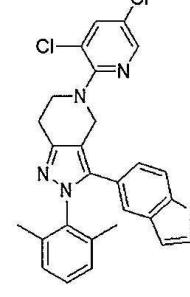
[0703]

Ex. 77.079 	^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.15 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.6, 1H), 8.05 (d, J = 2.6, 1H), 7.31 (t, J = 2.8, 1H), 7.17 (t, J = 7.6, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.6, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.67 (t, J = 5.2, 2H), 2.97 (t, J = 6.0, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.91 (s, 6H).	MS: (ES) m/z C ₂₈ H ₂₆ Cl ₂ N ₅ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 514.2, 실태치 514.2.
Ex. 77.080 	^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.2, 1H), 8.24 (d, J = 2.8, 1H), 7.49 (d, J = 8.8, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.6, 1H), 7.09 (d, J = 7.6, 2H), 7.05 (dd, J = 1.2, 8.4, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.99 (t, J = 6.0, 2H), 1.90 (s, 6H).	MS: (ES) m/z C ₂₈ H ₂₃ Cl ₂ N ₆ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 513.1, 실태치 513.1.
Ex. 77.081 	^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.59 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.5, 1H), 8.06 (d J = 2.2, 1H), 7.41 (t, J = 2.8, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.2, 1H), 7.10 (d, J = 7.2, 2H), 6.80 (d, J = 1.2, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.68 (t, J = 6.0, 2H), 2.98 (t, J = 6.0, 2H), 1.91 (s, 6H).	MS: (ES) m/z C ₂₇ H ₂₃ Cl ₃ N ₅ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 522.1, 실태치 522.1.

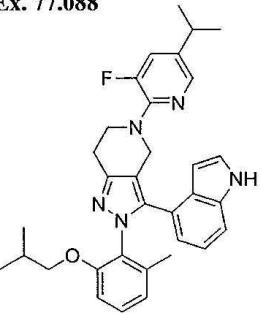
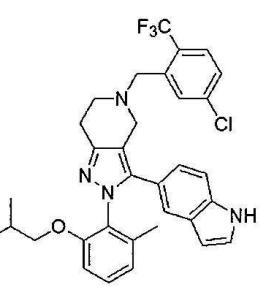
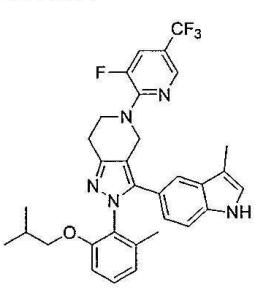
[0704]

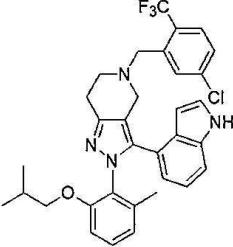
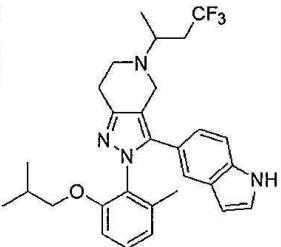
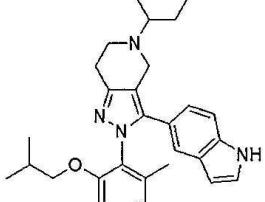
Ex. 77.082 	^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.26 (d, $J = 2.2$, 1H), 8.07 (d, $J = 2.2$, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.21 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.10 (d, $J = 7.6$, 2H), 7.05 (dd, $J = 1.6$, 8.8, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.70 (t, $J = 5.6$, 2H), 3.01 (t, $J = 5.6$, 2H), 1.92 (s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_6$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 489.1, 실측치 489.1.
Ex. 77.083 	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 2.3$, 1H), 8.07 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.11 – 7.33 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 7.6$, 2H), 6.35 (t, $J = 2.4$, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.57 (t, $J = 5.7$, 1H), 3.01 (t, $J = 5.7$, 2H), 1.95 (s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FN}_5$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 506.1, 실측치 506.3.
Ex. 77.084 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 0.4$, 2.4, 1H), 8.07 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.62 (dd, $J = 0.4$, 2.3, 1H), 7.01 – 7.30 (m, 4H), 6.73–6.84 (m, 2H), 6.42 (ddd, $J = 0.9$, 2.1, 3.1, 1H), 4.45 (d, $J = 15.1$, 1H), 4.16 (d, $J = 15.1$, 1H), 3.71 – 3.83 (m, 2H), 3.15 – 3.23 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FN}_5$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 506.1, 실측치 506.3.

[0705]

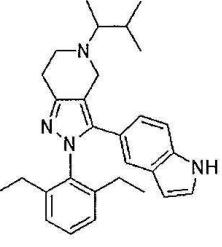
Ex. 77.085 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 0.8, 2.3, 1\text{H}$), 7.62 (dd, $J = 0.8, 2.3, 1\text{H}$), 7.05 – 7.20 (m, 4H), 6.93 – 7.02 (m, 3H), 6.61 – 6.75 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (t, $J = 5.7, 2\text{H}$), 3.17 (t, $J = 5.7, 2\text{H}$), 2.05 (d, $J = 3.3, 6\text{H}$).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FN}_5$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 506.1, 실측치 506.3.
Ex. 77.086 		MS: (ES) m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_7$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 518.2, 실측치 518.5.
Ex. 77.087 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2.3, 1\text{H}$), 7.63 (d, $J = 2.3, 1\text{H}$), 7.42 – 7.47 (m, 1H), 7.09 – 7.28 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 7.6, 2\text{H}$), 6.90 (dd, $J = 8.5, 1.6, 1\text{H}$), 6.50 (t, $J = 2.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.55 (s, 2H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 3.16 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 2.03 (s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_5$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 488.1, 실측치 488.3.

[0706]

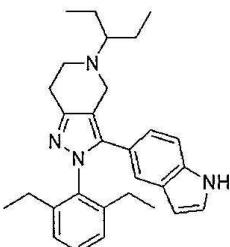
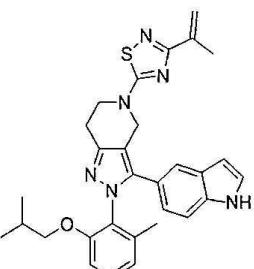
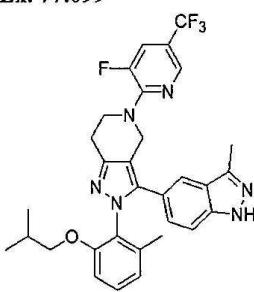
Ex. 77.088 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (dd, $J = 14.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.0, 0.6$ Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 8.3, 7.7$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.43 (dd, $J = 3.1, 0.9$ Hz, 1H), 4.94 – 4.65 (m, 2H), 4.03 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.95 – 3.60 (m, 3H), 3.16 – 3.07 (m, 2H), 2.92 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.8 (brs, 3H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.88 (s, 6H).	MS: (ES) m/z C ₃₃ H ₃₇ FN ₅ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 538.3, 실측치 538.3.
Ex. 77.089 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 1.7$, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.43 (dd, $J = 0.8, 1.6$, 1H), 7.09 – 7.32 (m, 4H), 6.92 – 6.99 (m, 1H), 6.65 – 6.78 (m, 2H), 6.46 (td, $J = 1.1, 2.3$, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.80 (d, $J = 13.6$, 1H), 3.52 – 3.64 (m, 2H), 2.79 – 2.98 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 0.85 (ddd, $J = 0.8, 5.5, 6.6$, 6H).	MS: (ES) m/z C ₃₃ H ₃₃ ClF ₃ N ₄ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 593.2, 실측치 593.3.
Ex. 77.090 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 13.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 6.93 – 6.76 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.18 – 4.01 (m, 2H), 3.71 – 3.58 (m, 2H), 3.02 (dd, $J = 6.2, 2.3$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.87 (dt, $J = 13.1, 6.6$ Hz, 1H), 0.82 (dd, $J = 6.7, 3.6$ Hz, 6H).	MS: (ES) m/z C ₃₂ H ₃₂ F ₄ N ₅ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 578.3, 실측치 578.2.

Ex. 77.091 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4, 1H), 7.26 (s, 4H), 7.18 (dd, J = 2.3, 3.1, 1H), 7.08 (t, J = 7.9, 1H), 6.97 (t, J = 7.7, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.40 – 3.70 (m, 4H), 2.90 – 3.05 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 0.87 (m, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 593.2, 실측치 593.3.
Ex. 77.092 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.07 – 7.30 (m, 3H), 6.96 (dt, J = 1.4, 8.5, 1H), 6.64 – 6.75 (m, 2H), 6.47 (dt, J = 1.4, 3.2, 1H), 3.51 – 3.82 (m, 4H), 3.25 (dtd, J = 3.3, 6.4, 9.8, 1H), 2.75 – 3.01 (m, 4H), 2.54 (ddd, J = 3.4, 11.7, 15.0, 1H), 2.08 – 2.26 (m, 1H), 1.84 – 2.07 (m, 4H), 1.23 – 1.33 (m, 3H), 0.79 – 0.96 (m, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 511.3, 실측치 511.5.
Ex. 77.093 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 1.0, 1.7, 1H), 7.07 – 7.28 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 1.6, 8.6, 1H), 6.64 – 6.76 (m, 2H), 6.47 (ddd, J = 0.9 2.0, 3.1, 1H), 3.67 – 3.77 (m, 2H), 3.51 – 3.63 (m, 2H), 2.82 – 2.95 (m, 4H), 2.39 (dd, J = 8.9, 15.4, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.91 (dt, J = 6.7, 13.3, 1H), 1.42 (tt, J = 7.2, 13.9, 2H), 0.94 (td, J = 1.6, 7.4, 6H), 0.83 (dd, J = 3.9, 6.7, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}$ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 471.3, 실측치 471.5.

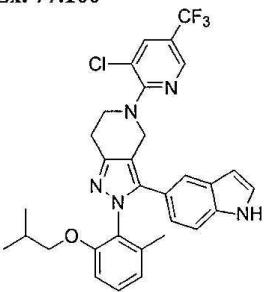
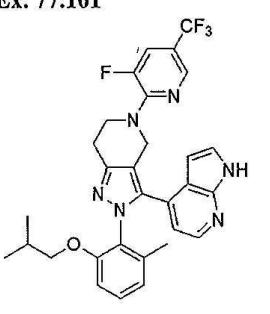
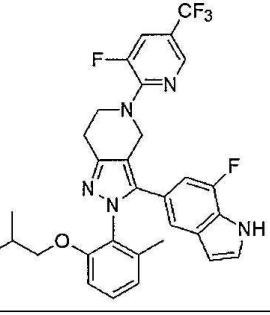
[0708]

Ex. 77.094	 <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.33 – 7.43 (m, 2H), 7.14 – 7.31 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.6, 2H), 6.83 (dd, J = 1.6, 8.5, 1H), 6.46 (ddd, J = 1.0, 1.9, 3.1, 1H), 4.06 (dd, J = 4.1, 11.3, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.37 – 3.48 (m, 2H), 2.91 – 3.04 (m, 4H), 2.77 (ddd, J = 4.2, 7.8, 11.6, 1H), 2.28 (ddq, J = 7.5, 15.0, 55.2, 4H), 1.89 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.75 (qd, J = 12.1, 4.3 Hz, 2H), 1.02 (td, J = 0.9, 7.6, 6H).</p>	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₉ H ₃₅ N ₄ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 455.3, 실측치 455.5.
Ex. 77.095	 <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.32 – 7.37 (m, 1H), 7.13 – 7.30 (m, 3H), 7.06 (d, J = 7.7, 2H), 6.83 (dd, J = 1.6, 8.5, 1H), 6.46 (ddd, J = 0.9, 2.1, 3.2, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 2.34 (dq, J = 7.6, 15.1, 2H), 2.20 (dq, J = 15.2, 7.6 Hz, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.50-1.72 (m, 6H), 0.93 – 1.06 (m, 6H).</p>	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₉ H ₃₅ N ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 439.3, 실측치 439.2.
Ex. 77.096	 <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.02 – 7.29 (m, 5H), 6.85 (dt, J = 2.0, 8.6, 1H), 6.46 (dd, J = 1.9, 3.8, 1H), 3.84 (d, J = 12.9, 1H), 3.65 (d, J = 12.9, 1H), 2.75 – 3.05 (m, 4H), 2.11 – 2.48 (m, 5H), 1.77 – 1.87 (m, 1H), 1.18 – 1.35 (m, 3H), 0.80 – 1.17 (m, 12H).</p>	MS: (ES) <i>m/z</i> C ₂₉ H ₃₇ N ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 441.3, 실측치 441.2.

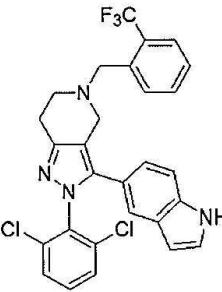
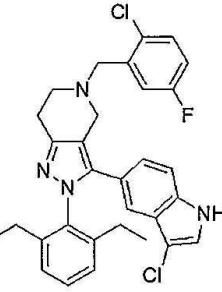
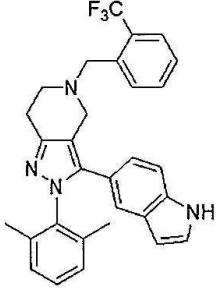
[0709]

Ex. 77.097 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 – 8.32 (m, 1H), 7.38 (q, J = 0.9, 1H), 7.11 – 7.30 (m, 3H), 7.06 (d, J = 7.7, 2H), 6.84 (dd, J = 1.6, 8.5, 1H), 6.46 (ddd, J = 0.9, 2.0, 3.1, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.89 (dq, J = 4.6, 9.2, 4H), 2.15 – 2.47 (m, 5H), 1.58 – 1.75 (m, 2H), 1.45 (dp, J = 7.3, 14.4, 2H), 0.80 – 1.10 (m, 12H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_4$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 441.3, 실측치 441.2.
Ex. 77.098 	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.46 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.19 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.89 – 6.76 (m, 2H), 6.38 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 2.2, 1.5 Hz, 1H), 4.80 – 4.64 (m, 2H), 4.04 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.11 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.88 (dt, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 1.31 – 1.14 (m, 1H), 0.83 (dd, J = 6.8, 1.1 Hz, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 525.2, 실측치 525.2.
Ex. 77.099 		MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 579.2, 실측치 579.2.

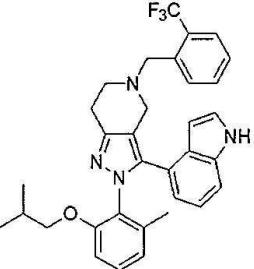
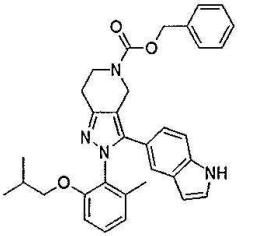
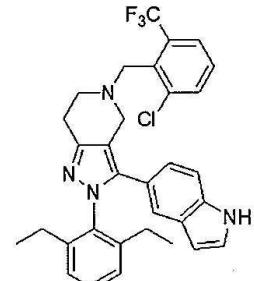
[0710]

Ex. 77.100 	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.44 (dd, $J = 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 3H), 7.04 – 6.92 (m, 2H), 6.90 – 6.82 (m, 1H), 6.41 (dd, $J = 3.2, 0.8$ Hz, 1H), 4.98 – 4.85 (m, 1H), 4.79 – 4.64 (m, 2H), 4.11 – 3.89 (m, 2H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 3.30 (p, $J = 1.7$ Hz, 8H), 3.16 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 0.85 (dd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 6H)	MS: (ES) m/z C ₃₁ H ₃₀ ClF ₃ N ₅ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 580.2, 실측치 580.2.
Ex. 77.101 	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.20 (q, $J = 1.2$, 1H), 8.09 – 8.16 (m, 1H), 7.31 – 7.44 (m, 2H), 7.13 (t, $J = 8.0$, 1H), 6.76 – 6.83 (m, 1H), 6.65 – 6.73 (m, 2H), 6.49 – 6.55 (m, 1H), 4.61 – 4.79 (m, 2H), 4.06 (ddt, $J = 6.5, 13.2, 25.4$, 2H), 3.51 – 3.67 (m, 2H), 3.05 – 3.14 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.80 – 1.90 (m, 1H), 0.86 – 0.77 (m, 6H).	MS: (ES) m/z C ₃₀ H ₂₉ F ₄ N ₆ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 565.2, 실측치 565.5.
Ex. 77.102 	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 1.1, 2.2$, 1H), 7.33 – 7.48 (m, 1H), 7.11 – 7.33 (m, 3H), 6.68 – 6.80 (m, 3H), 6.52 (qd, $J = 2.0, 3.3$, 1H), 4.74 – 4.88 (m, 2H), 3.97 – 4.12 (m, 2H), 3.62 (dd, $J = 1.0, 6.4$, 2H), 3.07 (t, $J = 5.8$, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 0.82 (dd, $J = 1.0, 6.7$, 6H).	MS: (ES) m/z C ₃₁ H ₂₉ F ₅ N ₅ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 582.2, 실측치 582.5.

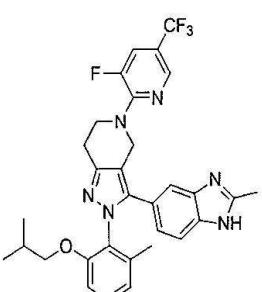
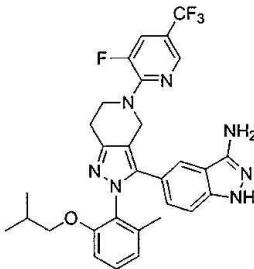
[0711]

Ex. 77.103 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 7.90 – 7.97 (m, 1H), 7.58 – 7.65 (m, 1H), 7.45 – 7.56 (m, 2H), 7.15 – 7.36 (m, 6H), 7.02 (dd, $J = 1.7, 8.4$, 1H), 6.49 (ddd, $J = 0.9, 2.0, 3.1$, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.97 (t, $J = 5.7$, 2H), 2.89 (t, $J = 5.7$, 2H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 541.1, 실측치 541.3.
Ex. 77.104 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.21 – 7.43 (m, 4H), 7.06 – 7.20 (m, 4H), 6.85 – 6.95 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 17.3$ Hz, 4H), 2.97 (s, 4H), 2.29 (ddq, $J = 7.5, 15.1, 54.9$, 4H), 1.05 (td, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{FN}_4$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 547.2, 실측치 547.5.
Ex. 77.105 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.59 – 7.66 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 7.7$, 1H), 7.08 – 7.39 (m, 5H), 6.97 – 7.04 (m, 2H), 6.84 (dd, $J = 1.6, 8.5$, 1H), 6.43 – 6.49 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.80 – 2.99 (m, 4H), 2.00 (s, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 501.2, 실측치 501.3.

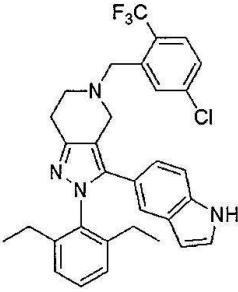
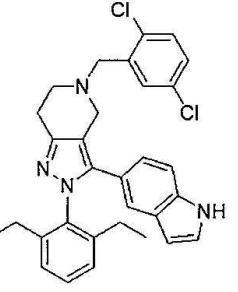
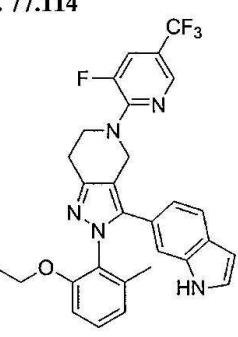
[0712]

Ex. 77.106 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8, 1H), 7.60 (d, J = 7.9, 1H), 7.51 (t, J = 7.8, 1H), 7.21 – 7.35 (m, 2H), 7.16 (t, J = 2.9, 1H), 7.07 (td, J = 0.9, 8.0, 1H), 6.97 (td, J = 1.0, 7.8, 1H), 6.85 (br, 1H), 6.65 (br, 2H), 6.45 (br, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.62 – 3.67 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.01 – 2.83 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 0.92 – 0.81 (m, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 559.3, 실측치 559.3.
Ex. 77.107 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (br, 4H), 7.09 – 7.31 (m, 4H), 6.97 (d, J = 8.5, 1H), 6.66 – 6.76 (m, 2H), 6.42 – 6.49 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.62-4.75 (m, 2H), 3.83-3.93 (m, 2H), 3.54 – 3.67 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.03 – 1.86 (m, 4H), 0.79 – 0.92 (m, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 535.3, 실측치 535.3.
Ex. 77.108 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.13 – 7.45 (m, 5H), 7.07 (d, J = 7.7, 2H), 6.79 – 6.87 (m, 1H), 6.45 (dd, J = 2.1, 3.4, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.98 (t, J = 5.9, 2H), 2.86 (t, J = 5.9, 2H), 2.42 – 2.14 (m, 4H), 0.93 – 1.06 (m, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_4$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 563.2, 실측치 563.5.

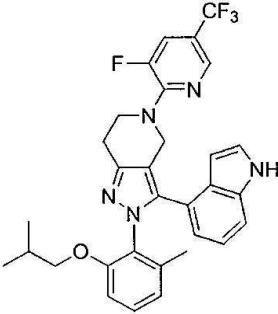
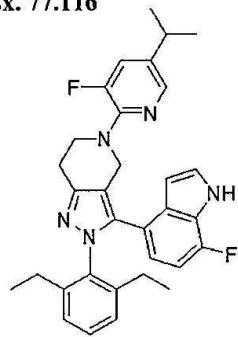
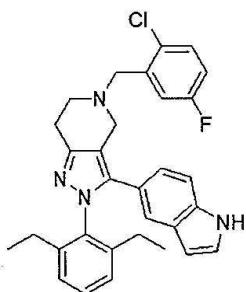
[0713]

Ex. 77.109 	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80 (s, 1H), 7.42 (d, J = 3.4, 1H), 7.33 (dd, J = 2.1, 14, 1H), 7.14 (t, J = 7.6, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.93 (d, J = 7.6, 1H), 6.54-6.58 (m, 2H), 4.40 (br s, 2H), 3.85 (t, J = 6.0, 2H), 3.03 (t, J = 6.0, 2H), 2.82-2.92 (m, 1H), 1.95 (br s, 6H), 1.22 (d, J = 7.2, 6H).	MS: (ES) m/z C ₃₀ H ₃₀ ClFN ₅ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 514.2, 실측치 514.2.
Ex. 77.110 	^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.23 (dq, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.87 – 6.76 (m, 2H), 4.90 – 4.77 (m, 2H), 4.17 – 3.99 (m, 3H), 3.62 (qd, J = 8.9, 6.2 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.83 (dp, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 0.79 (dd, J = 6.8, 1.0 Hz, 6H).	MS: (ES) m/z C ₃₁ H ₃₀ F ₄ N ₆ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 579.2, 실측치 579.2.
Ex. 77.111 	^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.24 (dt, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (qd, J = 8.7, 1.2 Hz, 2H), 6.88 – 6.78 (m, 2H), 4.84 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.17 – 3.99 (m, 2H), 3.70 – 3.56 (m, 2H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 2.00 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.85 (dp, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	MS: (ES) m/z C ₃₀ H ₃₀ F ₄ N ₇ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 580.2, 실측치 580.2.

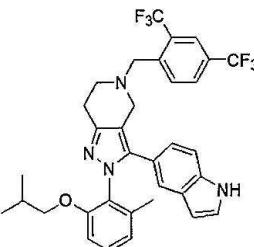
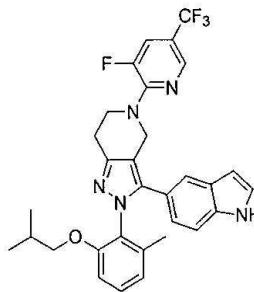
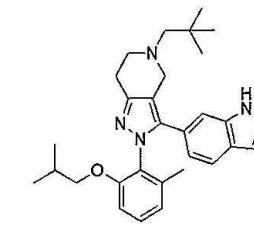
[0714]

Ex. 77.112 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4, 1H), 7.13 – 7.39 (m, 5H), 7.09 (d, J = 7.7, 2H), 6.83 (dd, J = 1.7, 8.5, 1H), 6.42 – 6.49 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.86 – 3.00 (m, 4H), 2.20-2.43 (m, 4H), 1.09 – 1.01 (m, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_4$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 563.2, 실측치 563.5.
Ex. 77.113 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4, 1H), 7.12 – 7.31 (m, 6H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 1.7, 8.5, 1H), 6.42 – 6.49 (m, 1H), 3.83 (d, J = 12.5 Hz, 4H), 2.99 – 2.90 (m, 4H), 2.17-2.40 (m, 4H), 1.04 (td, J = 0.6, 7.6, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_4$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 529.2, 실측치 529.5.
Ex. 77.114 	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.24 (dt, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 13.5, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 3H), 6.95 – 6.78 (m, 3H), 6.41 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.10 (dtd, J = 19.7, 13.5, 5.9 Hz, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 3.03 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (dp, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 0.79 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$ [$M + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 564.2, 실측치 564.2.

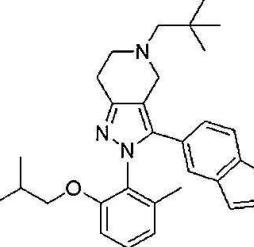
[0715]

Ex. 77.115 	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.20 (dd, $J = 2.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 13.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.45 – 6.39 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 3.69 – 3.63 (m, 2H), 3.06 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 0.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).	MS: (ES) m/z C ₃₁ H ₃₀ F ₄ N ₅ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 564.2, 실측치 564.2.
Ex. 77.116 	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 3.4$, 1H), 7.33 (dd, $J = 2.0, 14$, 1H), 7.26 (t, $J = 8.0$, 1H), 7.10 (br s, 2H), 6.63 (dd, $J = 8.4, 11$, 1H), 6.49–6.53 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.85 (t, $J = 6.0$, 2H), 3.03 (t, $J = 6.0$, 2H), 2.83–2.92 (m, 1H), 2.31 (br s, 4H), 1.22 (d, $J = 7.2$, 6H), 0.99 (br s, 6H).	MS: (ES) m/z C ₃₂ H ₃₄ F ₂ N ₅ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 526.3, 실측치 526.3.
Ex. 77.117 	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.43 – 7.13 (m, 6H), 7.08 (d, $J = 7.7$, 2H), 6.79 – 6.94 (m, 2H), 6.45 (ddd, $J = 0.9, 2.0, 3.1$, 1H), 3.83 (d, $J = 16.1$, 4H), 2.95 (t, $J = 1.9$, 4H), 2.11 – 2.45 (m, 4H), 1.32 – 1.21 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H).	MS: (ES) m/z C ₃₁ H ₃₁ ClFN ₄ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 513.2, 실측치 513.3.

[0716]

Ex. 77.118 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11–8.20 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0, 1H), 7.39 – 7.45 (m, 1H), 7.09 – 7.25 (m, 4H), 6.94 (dd, J = 1.6, 8.5, 1H), 6.65 – 6.77 (m, 2H), 6.45 (ddd, J = 0.9, 2.0, 3.0, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.80 (d, J = 13.4, 1H), 3.71 (d, J = 13.4, 1H), 3.52 – 3.65 (m, 2H), 2.79 – 2.99 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.82 – 2.00 (m, 1H), 0.81 – 0.94 (m, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 627.3, 실측치 627.3.
Ex. 77.119 		MS: (ES) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 564.2, 실측치 564.2.
Ex. 77.120 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.44 – 7.51 (m, 1H), 7.08 – 7.20 (m, 3H), 6.92 (dt, J = 1.1, 8.2, 1H), 6.71 – 6.78 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.2, 1H), 6.48 (ddt, J = 0.8, 1.7, 3.0, 1H), 3.62 – 3.83 (m, 2H), 3.50 – 3.62 (m, 2H), 2.84 – 3.01 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.88 (dt, J = 6.9, 13.3, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.79-0.83 (m, 6H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 471.3, 실측치 471.5.

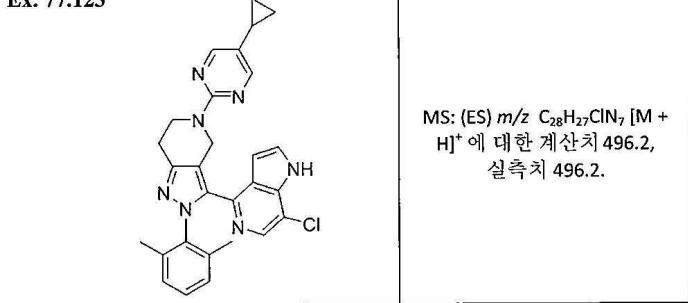
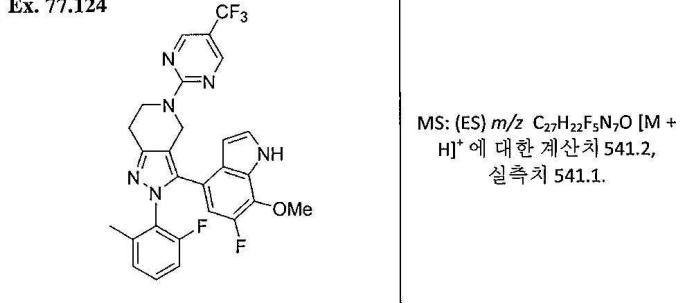
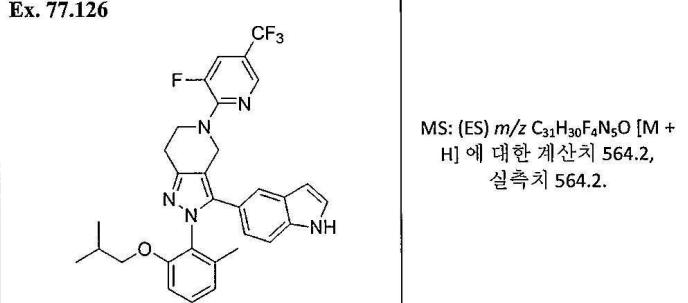
[0717]

Ex. 77.121 	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 0.8, 1.6, 1H), 7.07 – 7.22 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 1.6, 8.5, 1H), 6.64 – 6.77 (m, 2H), 6.43 – 6.50 (m, 1H), 3.78 (d, J = 13.7, 1H), 3.69 (d, J = 13.7, 1H), 3.51 – 3.63 (m, 2H), 2.83 – 3.03 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.90 (dt, J = 6.6, 13.3, 1H), 0.78 – 0.93 (m, 15H).	MS: (ES) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치 471.3, 실측치 471.2.
--	--	---

[0718]

[0719]

표 2: 특정 구현예의 구조 및 MS 특성규명 데이터

구조	MS
Ex. 77.123 	MS: (ES) m/z C ₂₈ H ₂₇ ClN ₇ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 496.2, 실측치 496.2.
Ex. 77.124 	MS: (ES) m/z C ₂₇ H ₂₂ F ₅ N ₇ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 541.2, 실측치 541.1.
Ex. 77.126 	MS: (ES) m/z C ₃₁ H ₃₀ F ₄ N ₅ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 564.2, 실측치 564.2.

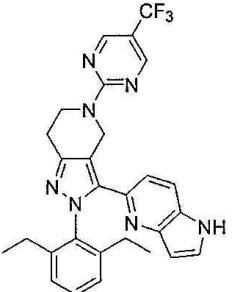
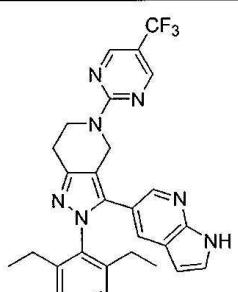
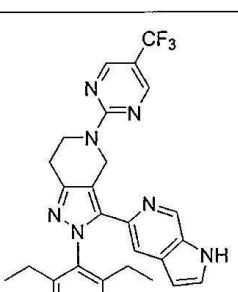
[0720]

Ex. 77.127 	MS: (ES) m/z C ₃₀ H ₃₀ FN ₆ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 509.2, 실측치 509.3.
Ex. 77.128 	MS: (ES) m/z C ₂₈ H ₂₅ F ₄ N ₆ O [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 537.2, 실측치 537.4.
Ex. 77.129 	MS: (ES) m/z C ₂₈ H ₂₆ ClF ₃ N ₇ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 552.2, 실측치 552.5.

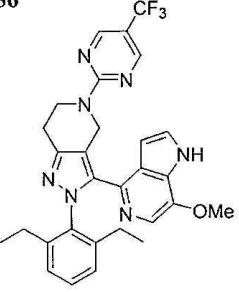
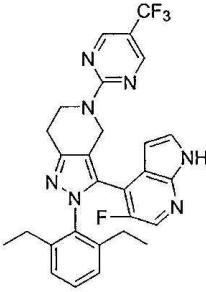
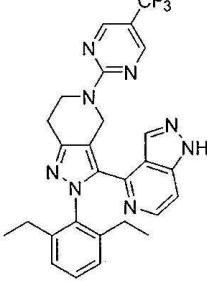
[0721]

Ex. 77.130 	<p>MS: (ES) m/z C₃₁H₃₁F₄N₆O [M + H]⁺에 대한 계산치 579.2, 실측치 579.2.</p>
Ex. 77.131 	<p>MS: (ES) m/z C₂₉H₂₉F₃N₇O [M + H]⁺에 대한 계산치 548.2, 실측치 548.3.</p>
Ex. 77.132 	<p>MS: (ES) m/z C₂₈H₂₆ClF₃N₇ [M + H]⁺에 대한 계산치 552.2, 실측치 552.5.</p>

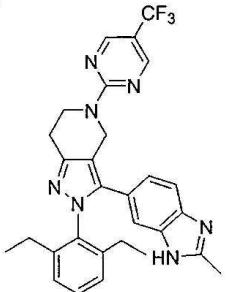
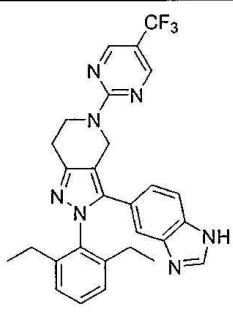
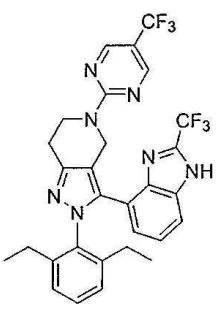
[0722]

Ex. 77.133 	MS: (ES) m/z C ₂₈ H ₂₇ F ₃ N ₇ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 518.2, 실측치 518.3.
Ex. 77.134 	MS: (ES) m/z C ₂₈ H ₂₇ F ₃ N ₇ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 518.2, 실측치 518.4.
Ex. 77.135 	MS: (ES) m/z C ₂₈ H ₂₇ F ₃ N ₇ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 518.2, 실측치 518.5.

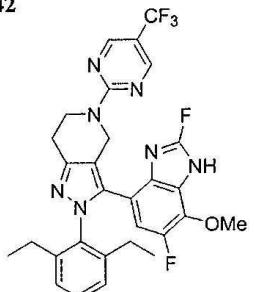
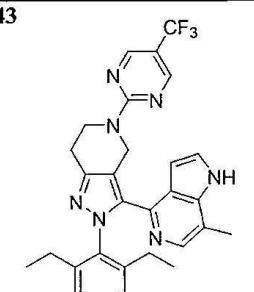
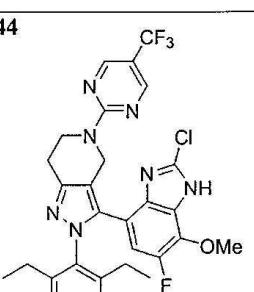
[0723]

Ex. 77.136 	MS: (ES) m/z C ₂₉ H ₂₉ F ₃ N ₇ O[M + H] ⁺ 에 대한 계산치 548.2, 실측치 548.5.
Ex. 77.137 	MS: (ES) m/z C ₂₈ H ₂₆ F ₄ N ₇ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 536.2, 실측치 536.5.
Ex. 77.138 	MS: (ES) m/z C ₂₇ H ₂₆ F ₃ N ₈ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 519.2, 실측치 519.5.

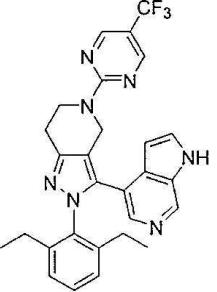
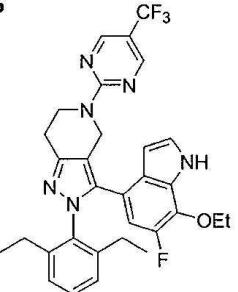
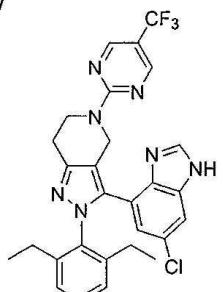
[0724]

Ex. 77.139 	MS: (ES) m/z C ₂₉ H ₂₉ F ₃ N ₇ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 532.2, 실측치 532.5.
Ex. 77.140 	MS: (ES) m/z C ₂₈ H ₂₇ F ₃ N ₇ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 518.2, 실측치 518.5.
Ex. 77.141 	MS: (ES) m/z C ₂₉ H ₂₆ F ₆ N ₇ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 586.2, 실측치 586.5.

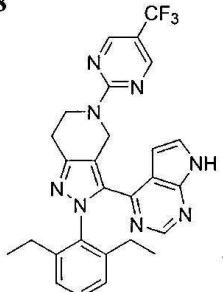
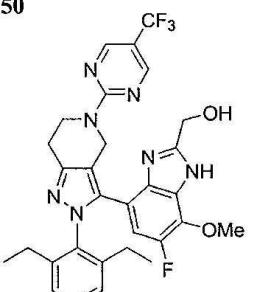
[0725]

Ex. 77.142 	MS: (ES) m/z C ₂₉ H ₂₆ F ₅ N ₇ O[M + H] ⁺ 에 대한 계산치 584.2, 실측치 584.5.
Ex. 77.143 	MS: (ES) m/z C ₂₉ H ₂₉ F ₃ N ₇ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 532.2, 실측치 532.5.
Ex. 77.144 	MS: (ES) m/z C ₂₉ H ₂₆ ClF ₄ N ₇ O[M + H] ⁺ 에 대한 계산치 600.2, 실측치 600.5.

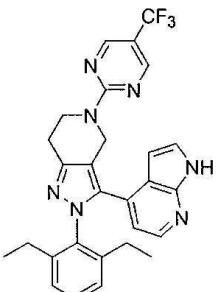
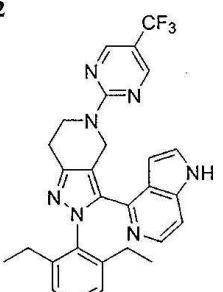
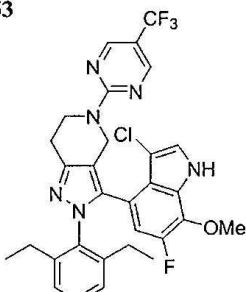
[0726]

Ex. 77.145 	<p>MS: (ES) m/z C₂₈H₂₇F₃N₇ [M + H]⁺에 대한 계산치 518.2, 실측치 518.5.</p>
Ex. 77.146 	<p>MS: (ES) m/z C₃₁H₃₁F₄N₆O [M + H]⁺에 대한 계산치 579.2, 실측치 579.5.</p>
Ex. 77.147 	<p>MS: (ES) m/z C₂₈H₂₆ClF₃N₇ [M + H]⁺에 대한 계산치 552.2, 실측치 552.5.</p>

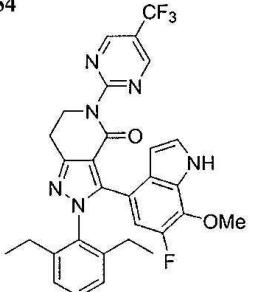
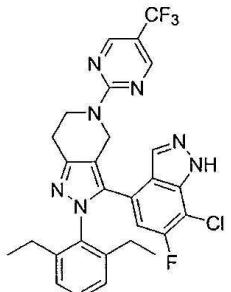
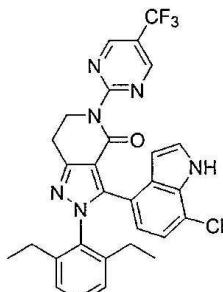
[0727]

Ex. 77.148 	<p>MS: (ES) m/z C₂₇H₂₆F₃N₈[M + H]⁺에 대한 계산치 519.2, 실측치 519.5.</p>
Ex. 77.149 	<p>MS: (ES) m/z C₂₉H₂₉F₃N₇[M + H]⁺에 대한 계산치 532.2, 실측치 532.5.</p>
Ex. 77.150 	<p>MS: (ES) m/z C₃₀H₃₀F₄N₇O₂[M + H]⁺에 대한 계산치 596.2, 실측치 596.5.</p>

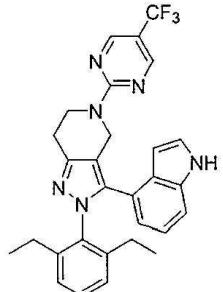
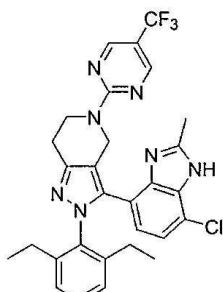
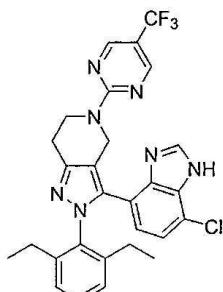
[0728]

Ex. 77.151 	<p>MS: (ES) m/z $C_{28}H_{27}F_3N_7$ [$M + H$]⁺에 대한 계산치 518.2, 실측치 518.5.</p>
Ex. 77.152 	<p>MS: (ES) m/z $C_{28}H_{27}F_3N_7$ [$M + H$]⁺에 대한 계산치 518.2, 실측치 518.5.</p>
Ex. 77.153 	<p>MS: (ES) m/z $C_{30}H_{28}ClF_4N_6O$ [$M + H$]⁺에 대한 계산치 599.2, 실측치 599.5.</p>

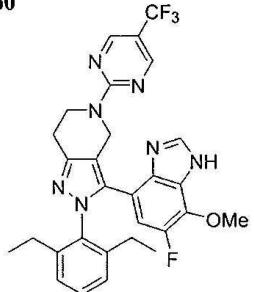
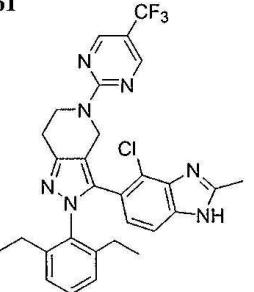
[0729]

Ex. 77.154 	MS: (ES) m/z C ₃₀ H ₂₇ F ₄ N ₆ O ₂ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 579.2, 실측치 579.5.
Ex. 77.155 	MS: (ES) m/z C ₂₈ H ₂₅ ClF ₄ N ₇ [M + H] ⁺ 에 대한 계산치 570.2, 실측치 570.4.
Ex. 77.156 	MS: (ES) m/z C ₂₉ H ₂₅ ClF ₃ N ₆ O[M + H] ⁺ 에 대한 계산치 565.2, 실측치 565.5.

[0730]

Ex. 77.157 	MS: (ES) m/z $C_{29}H_{28}F_3N_6[M + H]^+$ 에 대한 계산치 517.2, 실측치 517.3.
Ex. 77.158 	MS: (ES) m/z $C_{29}H_{28}ClF_3N_7[M + H]^+$ 에 대한 계산치 566.2, 실측치 566.5.
Ex. 77.159 	MS: (ES) m/z $C_{28}H_{26}ClF_3N_7[M + H]^+$ 에 대한 계산치 552.2, 실측치 552.5.

[0731]

Ex. 77.160 	MS: (ES) m/z $C_{29}H_{28}F_4N_7O[M + H]^+$ 에 대한 계산치 566.2, 실측치 566.5.
Ex. 77.161 	MS: (ES) m/z $C_{29}H_{28}ClF_3N_7[M + H]^+$ 에 대한 계산치 566.2, 실측치 566.5.

[0732]

실시예 78

[0733] 본 실시예는 본 발명의 특정 화합물과 관련된 생물학적 활성의 평가를 예시한다.

[0734]

[0735] 재료 및 방법

[0736] 세포

[0737] C5a 수용체 발현 세포

[0738] U937 세포

[0739] 세포는 C5aR을 발현하는 단핵구 세포주이며, ATCC(VA)로부터 이용 가능하다. 이를 세포를 2 mM L-글루타민, 1.5 g/L 소듐 바이카르보네이트, 4.5 g/L 글루코스, 10 mM HEPES, 1 mM 소듐 피루베이트, 및 10% FBS가 보충된 RPMI-1640 배지에서 혼탁액으로 배양하였다. 세포를 37°C에서 5% CO₂/95% 공기, 100% 습도에서 성장시키고, 1:6으로 매주 2회 계대배양(세포를 1 x 10⁵ 내지 2 x 10⁶ 세포/mL의 밀도 범위로 배양함)하고, 1 x 10⁶ 세포/mL로 수거하였다. 검정 전, 세포를 0.5 mM의 사이클릭 AMP(Sigma, OH)로 밤새 처리하고, 사용 전에 1회 세척하였다. cAMP 처리된 U937 세포는 C5aR 리간드 결합 및 기능 검정에서 사용될 수 있다.

[0740] 분리된 인간 호중구

[0741] 선택적으로, 인간 또는 뮤린 호중구가 화합물 활성에 대한 검정에 사용될 수 있다. 호중구는 밀도 분리 및 원심분리를 이용하여 신선한 인간 혈액으로부터 분리될 수 있다. 간단히, 전체 혈액을 동등부의 3% 텍스트란과 함께 인큐베이션하고, 45분 동안 분리시킨다. 분리 후, 상부층을 15 mL의 Ficoll(모든 30 mL의 혈액 혼탁액에 대해 15 mL의 Ficoll)의 상부에 충화시키고, 브레이크 없이 400 x g에서 30분 동안 원심분리한다. 이후, 튜브의 하부층의 펠렛을 분리시키고, PharmLyse RBC Lysis Buffer(BD Biosciences, San Jose, CA)에 재현탁시킨 후, 샘플을 다시 브레이크와 함께 400 x g에서 10분 동안 원심분리시킨다. 나머지 세포 펠렛을 적절히 재현탁시키켜, 이는 분리된 호중구로 구성된다.

[0742] 검정

[0743] C5aR 리간드 결합의 억제

[0744] C5aR을 발현하는 cAMP 처리된 U937 세포를 원심분리시키고, 검정 완충액(20 mM HEPES pH 7.1, 140 mM NaCl, 1 mM CaCl₂, 5 mM MgCl₂, 및 0.1% 소 혈청 알부민을 가짐)에 3 x 10⁶ 세포/mL의 농도로 재현탁시켰다. 결합 검정을 다음과 같이 설정하였다. 0.1 mL의 세포를 5 μL의 화합물을 함유하는 검정 플레이트에 첨가하여, 스크리닝(또는 화합물 IC₅₀ 결정을 위한 용량 반응의 일부)을 위해 약 2-10 μM의 각각의 화합물의 최종 농도를 생성시켰다.

이후, 웰 당 약 30,000 cpm을 발생시키는 약 50 pM의 최종 농도로 검정 완충액에 희석된 0.1 mL의 ¹²⁵I 표지된 C5a(Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA로부터 획득됨)를 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고, 진탕기 플랫폼에서 4°C에서 약 3시간 동안 인큐베이션하였다. 반응물을 진공 세포 수화기(Packard Instruments; Meriden, CT)에서 0.3% 폴리에틸렌이민(PEI) 용액에 미리 적셔진 GF/B 유리 필터로 흡인시켰다. 신틸레이션 유체(40 μl; Microscint 20, Packard Instruments)를 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고, Topcount 신틸레이션 계수기(Packard Instruments)에서 방사능을 측정하였다. 희석액 단독(전체 계수를 위함) 또는 과량의 C5a(1 μg/mL, 비특이적 결합을 위함)를 함유하는 대조군 웰을 사용하여 화합물 당 전체 억제 백분율을 계산하였다. 컴퓨터 프로그램 GraphPad, Inc.로부터의 Prism(San Diego, Ca)을 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다. IC₅₀ 값은 수용체에 대한 방사성표지된 C5a의 결합을 50%만큼 감소시키는 데 필요한 농도이다. (리간드 결합 및 다른 기능 검정의 추가 설명에 대해, 문헌[Dairaghi, et al., J. Biol. Chem. 274:21569-21574 (1999), Penfold, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 96:9839-9844 (1999), 및 Dairaghi, et al., J. Biol. Chem. 272:28206-28209 (1997)] 참조).

[0745] 칼슘 동원

[0746] 선택적으로, 화합물은 세포에서 칼슘 플럭스(flux)를 억제하는 이의 능력에 대해 추가로 검정될 수 있다. 칼슘의 세포내 저장의 방출을 검출하기 위해, 세포(예를 들어, cAMP 자극된 U937 또는 호중구)를 실온에서 45분 동안 세포 배지에서 3 μM의 INDO-1AM 염료(Molecular Probes; Eugene, OR)와 함께 인큐베이션하고, 인산염 완충 염수(PBS)로 세척한다. INDO-1AM 로딩 후, 세포를 플럭스 완충액(Hank 평형 염 용액(HBSS) 및 1% FBS)에 재현탁시킨다. 칼슘 동원을 350 nm에서의 여기 및 400 nm 및 490 nm에서의 형광 방출의 이중 동시 기록과 함께 Photon Technology International 분광광도계(Photon Technology International; New Jersey)를 이용하여 측정

한다. 상대적 세포내 칼슘 수준을 400 nm/490 nm 방출비로 표현한다. 2 mL의 플러스 완충액에서 10^6 세포를 각각 함유하는 큐벳에서 일정한 혼합과 함께 37°C에서 실험을 수행한다. 케모카인 리간드는 1 내지 100 nM 범위에 걸쳐 사용될 수 있다. 방출비는 시간(전형적으로 2-3분)에 걸쳐 플로팅된다. 후보 리간드 차단 화합물(최대 10 μ M)은 10초에서 첨가된 후, 케모카인(즉, C5a; R&D Systems; Minneapolis, MN)은 60초에서 첨가되고, 대조군 케모카인(즉, SDF-1 α ; R&D Systems; Minneapolis, MN)은 150초에서 첨가된다.

[0747] 화학주성 검정

[0748] 선택적으로, 화합물은 세포에서 화학주성을 억제하는 이의 능력에 대해 추가로 검정될 수 있다. 화학주성 검정은 화학주성 완충액(Hank 평형 염 용액(HBSS) 및 1% FBS)을 이용하여 96-웰 화학주성 챔버(Neuroprobe; Gaithersburg, MD)에서 5 μ m 포어 폴리카르보네이트, 폴리비니파롤리돈-코팅된 필터를 이용하여 수행한다. C5aR 리간드(즉, C5a, R&D Systems; Minneapolis, MN)는 C5aR 매개 이동의 화합물 매개 억제를 평가하는 데 사용된다. 다른 케모카인(즉, SDF-1 α ; R&D Systems; Minneapolis, MN)은 특이성 대조군으로서 사용된다. 하부 챔버에는 29 μ l의 케모카인(즉, 0.03 nM C5a) 및 다양한 양의 화합물이 로딩되고; 상부 챔버는 20 μ l 중 100,000개의 U937 또는 호중구 세포를 함유한다. 챔버를 37°C에서 1.5시간 동안 인큐베이션하고, 웰 당 5 고배율 시야에서의 직접적인 세포 계수, 또는 핵산 함량을 측정하는 형광 염료 방법인 CyQuant 검정 (Molecular Probes) 및 현미경 관찰에 의해 하부 챔버 내의 세포의 수를 정량한다.

[0749] C5aR의 억제제의 확인

[0750] 검정

[0751] C5a 수용체가 리간드에 결합하는 것을 방지하는 작은 유기 분자를 평가하기 위해, 세포 표면(예를 들어, cAMP 자극된 U937 세포 또는 분리된 인간 호중구)에서 C5aR을 발현하는 세포에 결합하는 방사성 리간드(즉, C5a)를 검출하는 검정을 이용하였다. 경쟁적이건 아니건 간에 결합을 억제한 화합물에 대해, 억제되지 않은 대조군과 비교하는 경우 더 적은 방사성 수가 관찰된다.

[0752] 동일한 수의 세포를 플레이트 내의 각각의 웰에 첨가하였다. 이후, 세포를 방사성표지된 C5a와 함께 인큐베이션 하였다. 세포를 세척하여 결합되지 않은 리간드를 제거하고, 방사성 수를 정량화함으로써 결합된 리간드를 결정하였다. 임의의 유기 화합물이 없이 인큐베이션된 세포가 전체 수를 제공하였고; 세포를 표지되지 않은 리간드 및 표지된 리간드와 인큐베이션시킴으로써 비-특이적 결합을 결정하였다. 억제 백분율을 하기 식에 의해 결정하였다:

$$\% \text{ 억제} = (1 - [(\text{샘플 cpm}) - (\text{비특이적 cpm})]/[\text{전체 cpm}) - (\text{비특이적 cpm})]) \times 100.$$

[0753]

[0754] 용량 반응 곡선

[0755] C5aR에 대한 후보 화합물의 친화성을 확인할 뿐만 아니라 리간드 결합을 억제하는 이의 능력을 확인하기 위해, 억제 활성을 1×10^{-10} 내지 1×10^{-4} M 범위의 화합물 농도에 걸쳐 적정하였다. 본 검정에서, 화합물의 양은 가변적인 반면; 세포 수 및 리간드 농도는 일정하게 유지되었다.

[0756] 생체 내 효능 모델

[0757] 관심 화합물은 동물 모델에서 화합물의 효능을 결정함으로써 C5a 매개 질환을 치료하는 데 있어서 잠재적 효능에 대해 평가될 수 있다. 하기 기재되는 모델에 더하여, 관심 화합물을 연구하기 위한 다른 적합한 동물 모델은 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Mizuno, M. et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* (2005), 14(7), 807-821]에서 발견될 수 있다.

[0758] C5a 유도 백혈구감소증의 모델

[0759] 인간 C5aR 네-인(knock-in) 마우스 모델에서의 C5a 유도 백혈구감소증

[0760] 동물 모델에서 본 발명의 화합물의 효능을 연구하기 위해, 표준 기술을 이용하여 재조합 마우스가 생성될 수 있으며, 여기서 마우스 C5aR을 코딩하는 유전 서열이 인간 C5aR을 코딩하는 서열로 대체되어 hC5aR-KI 마우스가 생성된다. 이러한 마우스에서, hC5a의 투여는 혈관 백혈구에 결합하여 혈류로부터 이들을 격리시키는 혈관벽 상

의 부착 분자의 상향조절을 발생시킨다. 동물에게 20 ug/kg의 hC5a를 투여하고, 1분 후에, 표준 기술에 의해 말초 혈액에서 백혈구를 정량한다. 다양한 용량의 본 발명의 화합물을 이용한 마우스의 전처리는 hC5a 유도 백혈구감소증을 거의 완전히 차단할 수 있다.

[0761] 시노몰구스(Cynomolgus) 모델에서의 C5a 유도 백혈구감소증

비-인간 영장류 모델에서 본 발명의 화합물의 효능을 연구하기 위해, C5a 유도 백혈구감소증이 시노몰구스 모델에서 연구된다. 이러한 모델에서, hC5a의 투여는 혈액 백혈구에 결합하여 이들을 혈류로부터 격리시키는 혈관벽상의 부착 분자의 상향조절을 발생시킨다. 동물에게 10ug/kg의 hC5a를 투여하고, 1분 후에, 말초 혈액에서 백혈구를 정량한다.

[0763] ANCA 유도 혈관염의 마우스 모델

0일에, hC5aR-KI 마우스에 미엘로페옥시다제에 대한 50 mg/kg의 정제된 항체를 정맥내 주사한다(Xiao et al., *J. Clin. Invest.* **110**: 955-963 (2002)). 마우스에 7일 동안 본 발명의 화합물 또는 비히클의 경구 일일 용량을 추가로 투여한 후, 마우스를 희생시키고, 조직학적 검사를 위해 신장을 수집한다. 신장 섹션의 분석은 비히클 처리된 동물과 비교하는 경우 사구체에서 유의하게 감소된 초승달 및 괴사 병변의 수 및 중증도를 나타낼 수 있다.

[0765] 맥락막 혈관신생의 마우스 모델

연령 관련 황반 변성(AMD)의 치료에서 본 발명의 화합물의 효능을 연구하기 위해, hC5aR-KI 마우스의 눈의 브루크 막을 레이저 광응고에 의해 파열시킨다(Nozika et al., *PNAS* **103**: 2328-2333 (2006)). 마우스를 1 내지 2주 동안 비히클 또는 매일 경구 또는 적절한 유리체내 용량의 본 발명의 화합물로 처리한다. 레이저 유발 손상의 회복 및 혈관신생을 조직학 및 혈관조영술로 평가한다.

[0767] 류마티스 관절염 모델

[0768] 파괴적인 관절 염증의 토키 모델

박테리아 막 성분 지질다당류(LPS)의 관절내 주사에 대한 토키의 염증 반응을 억제하는 데 있어서의 후보 화합물의 효과를 평가하기 위해, 파괴적 관절 염증의 토키 모델을 이용한다. 본 연구 계획은 관절염에서 관찰되는 파괴적 관절 염증을 모방한다. LPS의 관절내 주사는 사이토카인 및 케모카인의 방출을 특징으로 하는 급성 염증 반응을 야기시키며, 이 중 다수는 류마티스 관절염 관절에서 확인되었다. 백혈구의 현저한 증가가 이들 화학주성 매개체의 상승에 반응하여 윤활액 및 윤활막에서 발생한다. 케모카인 수용체의 선택적 길항제는 상기 모델에서 효능을 나타내었다(Podolin, et al., *J. Immunol.* **169**(11):6435-6444 (2002) 참조).

[0770] 토키 LPS 연구를 같은 문헌[Podolin, et al.]에 본질적으로 기재된 바와 같이 수행한다. 암컷 뉴질랜드 토키(약 2 킬로그램)를 1.0 mL의 전체 부피의 비히클 단독(1% DMSO를 갖는 인산염 완충 염수) 또는 후보 화합물(용량 1 = 50 μ M 또는 용량 2 = 100 μ M)의 첨가와 함께 한쪽 무릎에 LPS(10 ng)를 관절내 처리한다. LPS 주사 16시간 후, 무릎을 세척하고, 세포 계수를 수행한다. 처리의 이로운 효과를 윤활막 염증의 조직학적 평가에 의해 결정하였다. 조직학적 평가에 대해 염증 스코어를 사용한다: 1 - 최소, 2 - 경증, 3 - 중등증, 4 - 중등증-현저함.

[0771] 콜라겐 유도 관절염의 래트 모델에서의 화합물의 평가

관절염 유도 임상 발목 종창에 대한 후보 화합물의 효과를 평가하기 위해 17일 발달 타입 II 콜라겐 관절염 연구를 수행한다. 래트 콜라겐 관절염은 다수의 항관절염제의 전임상 시험에 널리 사용되어온 다관절염의 실험 모델이다(Trentham, et al., *J. Exp. Med.* **146**(3):857-868 (1977), Bendele, et al., *Toxicologic Pathol.* **27**:134-142 (1999), Bendele, et al., *Arthritis Rheum.* **42**:498-506 (1999) 참조). 이러한 모델의 특징은 확고하고 용이하게 측정 가능한 다관절 염증, 판누스 형성과 관련된 현저한 연골 파괴 및 경증 내지 중등증의 뼈 재흡수 및 뼈막 뼈 증식의 확실한 개시 및 진행이다.

[0773] 암컷 루이스 래트(약 0.2 킬로그램)를 이소플루란으로 마취시키고, 본 17일 연구의 0 및 6일에 꼬리 기저 및 등 위의 2개 부위에 2 mg/mL 소 타입 II 콜라겐을 함유하는 프로인트 불완전 애쥬번트를 주사한다. 후보 화합물은 유효 용량으로 0일부터 17일까지 피하 방식으로 매일 투여한다. 발목 관절 직경의 캘리퍼스 측정을 수행하고, 감소하는 관절 종창을 효능의 척도로 취한다.

[0774] 폐혈증의 래트 모델

[0775] 패혈증과 같은 질병과 관련된 전신 염증 반응을 억제하는 데 있어서 관심 화합물의 효과를 연구하기 위해, 패혈증의 맹장 결찰 및 천공(CLP) 래트 모델을 이용한다. 래트 CLP 연구는 본질적으로 문헌[Fujimura N, et al. (*American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 2000; 161: 440-446)]에 기재된 바와 같이 수행한다. 여기서 간단히 설명하면, 200-250 g 체중의 둘 모두의 성별의 위스타 알비노 래트(Wistar Albino Rat)를 실험 전에 12시간 동안 금식시킨다. 동물을 정상적인 12시간 명암 주기로 유지시키고, 실험 전 12시간까지 표준 래트 고형사료(chow)를 공급한다. 이후, 동물을 4개의 그룹으로 나눈다: (i) 2개의 모의 작업 그룹 및 (ii) 2개의 CLP 그룹. 이들 2개의 그룹(즉, (i) 및 (ii)) 각각을 비히클 대조군 그룹 및 시험 화합물 그룹으로 나눈다. 패혈증을 CLP 방법에 의해 유도한다. 간단한 마취하에서, 최소 절개를 이용하여 중간선 개복술을 수행하고, 맹장을 3-0 실크로 회맹판 바로 아래를 결찰시켜, 장 연속성을 유지시킨다. 맹장의 장간막 대측 표면을 18 케이지 바늘로 1 cm 떨어진 2개의 위치에서 천공시키고, 맹장을 배설물이 압출될 때까지 가볍게 압착시킨다. 이후, 장을 복부로 복귀시키고, 절개를 닫는다. 수술 종료시, 모든 래트를 피하로 제공되는 3 ml/100 g 체중의 염수로 소생시킨다. 수술 후, 래트를 음식을 박탈하였으나, 이들이 희생될 때까지 다음 16시간 동안 물에 자유롭게 접근하게 하였다. 모의 작업 그룹에는 개복술이 제공되고, 맹장은 조작되나, 결찰되거나 천공되지는 않는다. 처리의 이로운 효과는 조직 및 기관의 조직병리학적 스코어링뿐만 아니라 간 기능, 신장 기능 및 지질 과산화의 여러 주요 지표의 측정에 의해 측정된다. 간 기능을 시험하기 위해, 아스파테이트 트랜스아미나제(AST) 및 알라닌 트랜스아미나제(ALT)를 측정한다. 혈액 요소 질소 및 크레아티닌 농도는 신장 기능을 평가하기 위해 연구된다. TNF-알파 및 IL-1베타와 같은 염증촉진성 사이토카인이 또한 혈청 수준에 대해 ELISA로 검정된다.

[0776] 실험적 루푸스 신장염의 마우스 SLE 모델

[0777] 전신홍반루푸스(SLE)에 대한 관심 화합물의 효과를 연구하기 위해, MRL/*Ipr* 뮤린 SLE 모델을 사용한다. MRL/*Mp-Tmfrsf6^{lpr/lpr}* 계통(MRL/*Ipr*)은 인간 SLE에 대해 일반적으로 사용되는 마우스 모델이다. 이러한 모델에서 화합물 효능을 시험하기 위해, 수컷 MRL/*Ipr* 마우스를 13주령에서 대조군 및 C5aR 길항제 그룹으로 동일하게 나눈다. 이후, 다음 6주에 걸쳐, 화합물 또는 비히클을 삼투 펌프를 통해 동물에 투여하여 적용 범위를 유지시키고, 동물에 대한 스트레스 영향을 최소화한다. 혈청 및 소변 샘플을 질병 개시 및 진행의 6주 동안 격주로 수집한다. 이들 마우스 중 소수에서, 사구체경화증이 발생하여 신부전으로 동물이 사망하였다. 신부전의 지표로서 사망률을 따르는 것은 측정 기준 중 하나이며, 성공적인 처리는 일반적으로 시험 그룹 사이에서 갑작스러운 사망의 발생을 지연시킬 것이다. 또한, 혈액 요소 질소(BUN) 및 알부민뇨 측정으로 신장 질병의 존재 및 크기를 또한 지속적으로 모니터링할 수 있다. 조직 및 기관을 또한 19주에서 수거하고, 조직병리학 및 면역조직화학에 적용하고, 조직 손상 및 세포 침윤을 기초로 하여 스코어링하였다.

[0778] COPD의 래트 모델

[0779] 설치류 모델에서 담배연기 유도 기도 염증이 만성폐쇄폐병(COPD)에서의 화합물의 효능을 평가하기 위해 이용될 수 있다. 케모카인의 선택적 길항제가 이러한 모델에서 효능을 나타냈다(Stevenson, et al., *Am. J. Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 288 L514-L522, (2005) 참조). COPD의 급성 래트 모델을 문헌[Stevenson et al.]에 기재된 바와 같이 수행한다. 관심 화합물을 경구 또는 IV 투여를 통해 전신적으로, 또는 분무된 화합물로 국소적으로 투여한다. 수컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트(350-400 g)를 Perspex 챔버에 놓고, 펌프를 통해 흡입되는 담배 연기에 노출(그 사이에 신선한 공기로 30초마다 50 mL)시킨다. 래트를 전체 32분의 기간 동안 노출시킨다. 래트를 최초 노출 후 최대 7일까지 희생시킨다. 처리의 임의의 이로운 효과를 염증 세포 침윤 감소, 케모카인 및 사이토카인 수준 감소로 평가한다.

[0780] 만성 모델에서, 마우스 또는 래트를 최대 12개월 동안 매일 담배 연기 노출에 노출시킨다. 화합물을 매일 1회 경구 용량을 통해 전신적으로, 또는 분무된 화합물을 통해 잠재적으로 국소적으로 투여한다. 급성 모델로 관찰된 염증(Stevensen et al.)에 더하여, 동물은 또한 폐기종(증가된 평균 선형 절편으로 표시됨)과 같은 인간 COPD에서 관찰되는 것과 유사한 다른 병리뿐만 아니라 변경된 폐 화학을 나타낼 수 있다(Martorana et al., *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 172(7): 848-53 참조).

[0781] 다발경화증의 마우스 EAE 모델

[0782] 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE)은 인간 다발경화증의 모델이다. 모델의 변형이 공개되었으며, 당 분야에 널리 공지되어 있다. 전형적인 프로토콜에서, C57BL/6(Charles River Laboratories) 마우스가 EAE 모델에 대해 사용된다. 마우스를 0일에 4 mg/ml 미코박테리움 튜베르콜로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)(Sigma-Aldrich)를 함유하는 완전 프로인트 애쥬번트(CFA)에 에멀젼화된 200 ug의 미엘린 희소돌기아교세포 당단백질(MOG) 35-

55(Peptide International)로 피하 면역화한다. 또한, 0 및 2일에, 동물에게 200 ng의 백일해 독소(Calbiochem)를 정맥내 제공한다. 임상 스코어링은 0-5의 척도를 기준으로 한다: 0, 질병의 징후 없음; 1, 이완된 꼬리; 2, 뒷다리 쇠약; 3, 뒷다리 마비; 4, 앞다리 쇠약 또는 마비; 5, 빈사. 평가되는 관심 화합물의 투여는 0일(예방) 또는 7일(치료, 질병의 병리학적 증거가 존재하나, 소수의 동물이 임상 징후를 나타내는 경우)에 개시될 수 있고, 활성 및 약동학 특성에 적절한 농도, 예를 들어, 100 mg/kg s.c.로 하루에 1회 이상 투여될 수 있다. 화합물의 효능은 중증도(비히클과 비교하여 화합물의 존재하에서의 최대 평균 임상 스코어)의 비교에 의하거나, 척수로부터 분리된 대식세포(F4/80 양성)의 수의 감소를 측정함으로써 평가될 수 있다. 척수 단핵 세포는 불연속 Percoll-구배를 통해 분리될 수 있다. 세포는 래트 항-마우스 F4/80-PE 또는 래트 IgG2b-PE(Caltag Laboratories)를 이용하여 염색될 수 있고, 샘플 당 10 μ l의 폴리비드(Polysciences)를 이용하여 FACS 분석에 의해 정량될 수 있다.

[0783] 신장 이식의 마우스 모델

이식 모델은 마우스에서 수행될 수 있으며, 예를 들어, C57BL/6로부터 BALB/c 마우스로의 동종 신장 이식의 모델은 문헌[Faikah Gueler et al, JASN Express, Aug 27th, 2008]에 기재되어 있다. 간단히, 마우스를 마취시키고, 대동맥 띠에 부착된 좌측 공여자 신장 및 작은 대정맥 띠를 갖는 신장 정맥, 및 요관을 일괄 분리시킨다. 수용자의 좌측 신장절제술 후, 혈관 띠를 고유 신장 혈관의 수준 아래로 수용자 복부 대동맥 및 대정맥에 각각 문합시킨다. 요관은 방광에 직접 문합시킨다. 저온 허혈 시간은 60분이고, 고온 허혈 시간은 30분이다. 장기 생존 연구를 위해 동종이식편 이식시 또는 이식 후 4일째에 우측 고유 신장이 제거될 수 있다. 거부의 증거에 대해 마우스의 일반적인 신체 상태를 모니터링한다. 동물의 화합물 처리는, 예를 들어, 매일 1회 서브 컷(sub cut) 주사에 의해 수술 전 또는 이식 직후에 시작될 수 있다. 신장 기능 및 생존에 대해 마우스를 연구한다. 혈청 크레아티닌 수준을 자동화 방법에 의해 측정한다(Beckman Analyzer, Krefeld, Germany).

[0785] 허혈/재관류의 마우스 모델

허혈/재관류 손상의 마우스 모델은 문헌[Xiufen Zheng et al, Am. J. Pathol, Vol 173:4, Oct, 2008]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 간단히, 6-8주령의 CD1 마우스를 마취시키고, 가열 패드에 놓아 수술 동안 온기를 유지시킨다. 복부 절개 후, 신경(renal pedicle)을 무디게 절개하고, 미세혈관 클램프를 25-30분 동안 좌측 신경에 배치하였다. 허혈 후, 클램프를 우측 신장과 함께 제거하고, 절개를 봉합하고, 동물을 회복시킨다. 혈액을 신장 건강의 지표로서 혈청 크레아티닌 및 BUN 분석을 위해 수집한다. 대안적으로, 동물 생존을 시간 경과에 걸쳐 모니터링한다. 화합물은 수술 전 및/또는 후에 동물에 투여될 수 있고, 화합물 효능의 지표로서 혈청 크레아티닌, BUN 또는 동물 생존에 대한 영향이 이용될 수 있다.

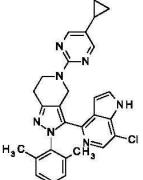
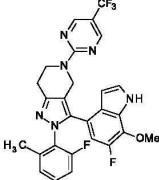
[0787] 종양 성장의 마우스 모델

6-16주령의 C57BL/6 마우스에 우측 또는 좌측 뒷쪽 옆구리에 1x10⁵ TC-1 세포(ATCC, VA)를 피하 주사한다. 세포 주사 약 2주 후에 시작하여, 마우스를 사멸시키는데 필요한 종양 크기까지 2-4일마다 캘리퍼스로 종양을 측정한다. 희생시, 동물을 전체 부검하고, 비장 및 종양을 분리시킨다. 절제된 종양을 측정하고, 칭량한다. 화합물은 종양 주사 전 및/또는 후에 투여될 수 있으며, 화합물 효능을 평가하기 위해 종양 성장의 지연 또는 억제가 이용될 수 있다.

하기 표 3에서, 본원에 기재된 대표적 화합물에 대한 구조 및 활성이 제공된다. 본원에 기재된 바와 같은 화학 주성 검정(실시예 78 B 3)에 대한 활성은 다음과 같이 제공된다: +, 500 nM \leq IC₅₀; ++, 50 nM \leq IC₅₀ < 500 nM; +++, 5 nM \leq IC₅₀ < 50 nM; 및 +++, IC₅₀ < 5 nM.

[0790]

표 3: 특정 구현예의 구조 및 생물학적 활성

화합물	구조	Mig IC50 (nM)
1.001		+++
1.002		+++

[0791]

1.003		++++
1.004		+++
1.005		++++
1.006		+++
1.007		++
1.008		++++

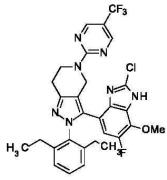
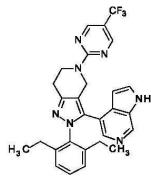
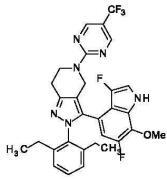
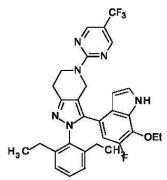
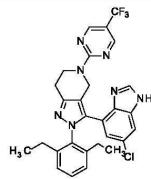
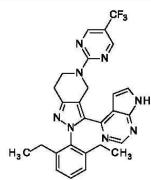
[0792]

1.009		++
1.010		+
1.011		+
1.012		++
1.013		+++
1.014		+++

[0793]

1.015		+++
1.016		+
1.017		+
1.018		+++
1.019		+++
1.020		++++

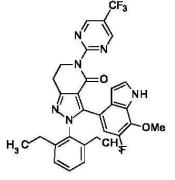
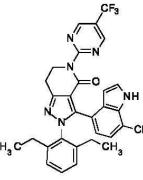
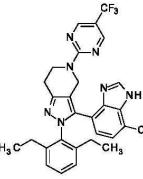
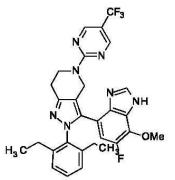
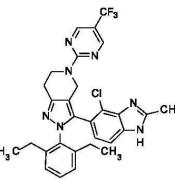
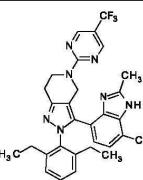
[0794]

1.021		++
1.022		++
1.023		++++
1.024		++++
1.025		++
1.026		+++

[0795]

1.027		+++
1.028		+
1.029		+++
1.030		++++
1.031		+++
1.032		++++

[0796]

1.033		++
1.034		+
1.035		++++
1.036		++++
1.037		+++
1.038		+++

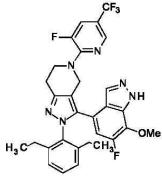
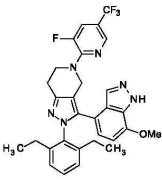
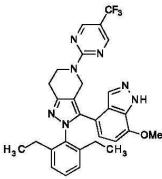
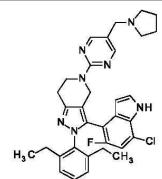
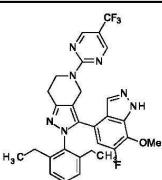
[0797]

1.039		+++
1.040		+++
1.041		++++
1.042		++
1.043		+++
1.044		++++

[0798]

1.045		++++
1.046		++++
1.047		++
1.048		++++
1.049		+++
1.050		++++

[0799]

1.051		++++
1.052		+++
1.053		++++
1.054		++++
1.055		+++
1.056		++++

[0800]

1.057		++++
1.058		++++
1.059		++++
1.060		++++
1.061		++++
1.062		++++

[0801]

1.063		++++
1.064		++
1.065		++++
1.066		++++
1.067		+++
1.068		+++

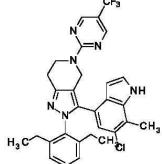
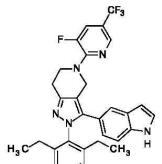
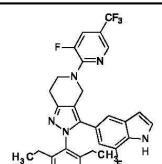
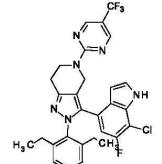
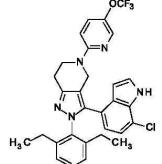
[0802]

1.069		++++
1.070		++++
1.071		++++
1.072		+++
1.073		++++
1.074		++++

[0803]

1.075		++
1.076		++++
1.077		++++
1.078		++++
1.079		++
1.080		++++

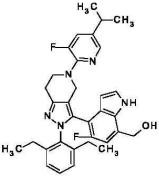
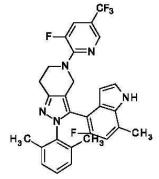
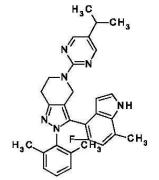
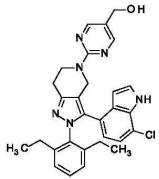
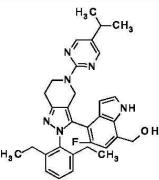
[0804]

1.081		++++
1.082		+++
1.083		+++
1.084		++++
1.085		++++
1.086		++++

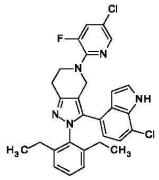
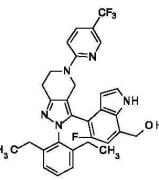
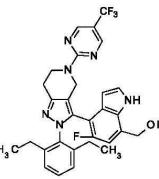
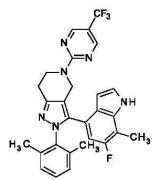
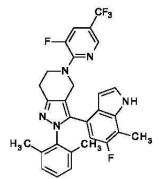
[0805]

1.087		+++
1.088		++++
1.089		+++
1.090		+++
1.091		+++
1.092		++++

[0806]

1.093		++++
1.094		++++
1.095		++++
1.096		++++
1.097		+++
1.098		++++

[0807]

1.099		++++
1.100		++++
1.101		++++
1.102		+++
1.103		+++
1.104		++++

[0808]

1.105		+++
1.106		++++
1.107		+++
1.108		+++
1.109		++++
1.110		+++

[0809]

1.111		+++
1.112		+++
1.113		++++
1.114		+++
1.115		++++
1.116		+++

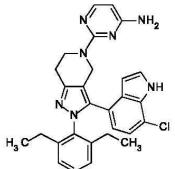
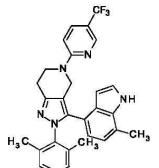
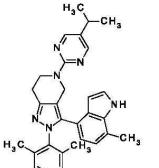
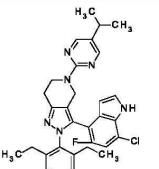
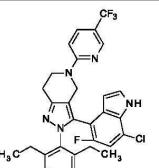
[0810]

1.117		+++
1.118		+++
1.119		+++
1.120		+++
1.121		+++
1.122		+++

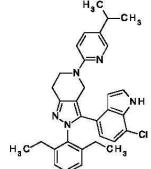
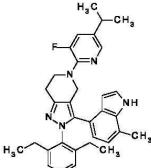
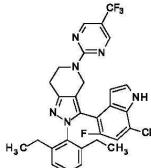
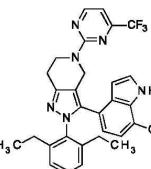
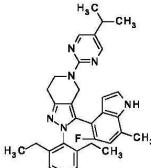
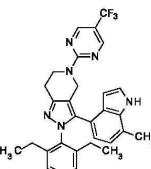
[0811]

1.123		++++
1.124		+++
1.125		++++
1.126		++++
1.127		++++
1.128		++++

[0812]

1.129		++
1.130		+++
1.131		+++
1.132		++++
1.133		++++
1.134		++

[0813]

1.135		++++
1.136		++++
1.137		++++
1.138		++++
1.139		++++
1.140		++++

[0814]

1.141		++++
1.142		++++
1.143		++++
1.144		++++
1.145		++++
1.146		++++

[0815]

1.147		++++
1.148		++++
1.149		+++
1.150		++++
1.151		++++
1.152		++++

[0816]

1.153		+++
1.154		+++
1.155		+++
1.156		++++
1.157		++++
1.158		++++

[0817]

1.159		++++
1.160		++++
1.161		++++
1.162		+++
1.163		++++
1.164		++++

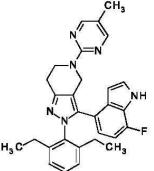
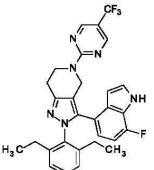
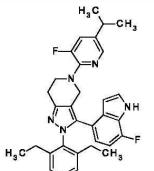
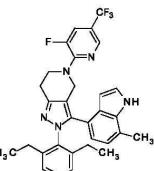
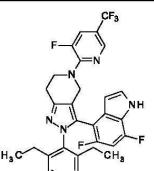
[0818]

1.165		++
1.166		++
1.167		++++
1.168		++
1.169		+++
1.170		++++

[0819]

1.171		++++
1.172		++++
1.173		+++
1.174		++++
1.175		++++
1.176		++++

[0820]

1.177		++++
1.178		++
1.179		++++
1.180		++++
1.181		++++
1.182		+++

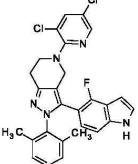
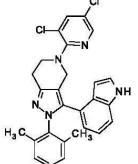
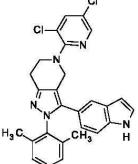
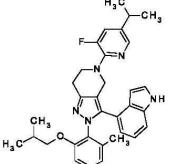
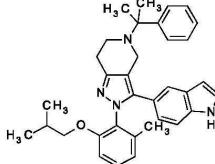
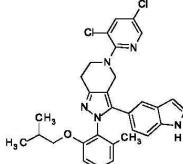
[0821]

1.183		+++
1.184		++++
1.185		++++
1.186		++
1.187		++++
1.188		++++

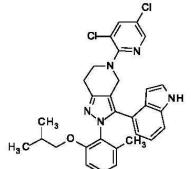
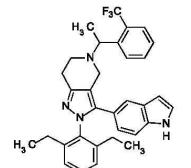
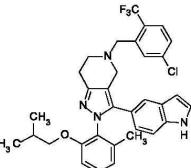
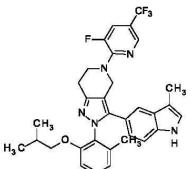
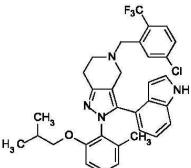
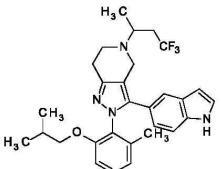
[0822]

1.189		++
1.190		+
1.191		++
1.192		+
1.193		++
1.194		++

[0823]

1.195		+++
1.196		+++
1.197		+++
1.198		+++
1.199		++++
1.200		++++

[0824]

1.201		+++
1.202		+++
1.203		+++
1.204		++
1.205		+++
1.206		+++

[0825]

1.207		+++
1.208		++
1.209		+++
1.210		+++
1.211		+++
1.212		++++

[0826]

1.213		+++
1.214		+++
1.215		+
1.216		+++
1.217		++
1.218		++++

[0827]

1.219		+++
1.220		+++
1.221		+++
1.222		+++
1.223		++++
1.224		+

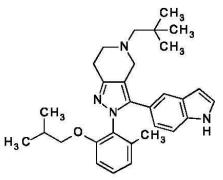
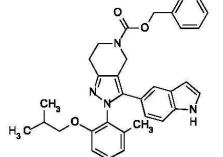
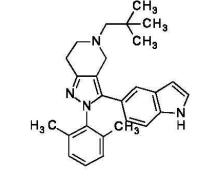
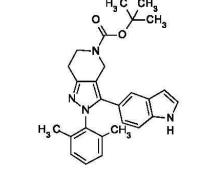
[0828]

1.225		+
1.226		++++
1.227		++++
1.228		++
1.229		+++
1.230		++++

[0829]

1.231		++++
1.232		++++
1.233		++++
1.234		+++
1.235		++++
1.236		++

[0830]

1.237		++++
1.238		+++
1.239		+++
1.240		+++

[0831]

[0832]

본 발명의 특정 구현예가 본원에 기재되어 있지만, 설명을 읽을 시, 개시된 구현예의 변형이 당업자에게 명백해질 수 있으며, 당업자는 상기 변형을 적절히 이용할 수 있을 것으로 예상된다. 따라서, 본 발명은 본원에 구체적으로 기재되는 것과 달리 실시될 수 있으며, 본 발명은 적용 가능한 법률에 의해 허용되는 바와 같이 첨부된 청구범위에 언급된 주제의 모든 변형 및 등가물을 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본원에서 달리 지시되거나 문맥에 의해 달리 명백하게 모순되지 않는 한 모든 가능한 변형에서의 상기 기재된 요소의 임의의 조합이 본 발명에 포함된다.

[0833]

본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특히 출원, 등록 번호 및 다른 참고문헌은 각각의 개별적 간행물 또는 특히 출원이 참조로서 포함되는 것으로 구체적 및 개별적으로 표시되는 것처럼 참조로서 본원에 포함된다.