(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0150419
(43) 공개일자 2024년10월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7024225
(22) 출원일자(국제) 2022년12월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월18일
(86) 국제출원번호 PCT/AU2022/051568
(87) 국제공개번호 WO 2023/115142
국제공개일자 2023년06월29일
(30) 우선권주장
2021904206 2021년12월22일 오스트레일리아(AU)

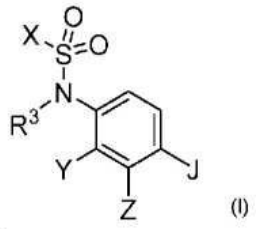
(71) 출원인
아낙시스 파마 피티와이 엘티디
오스트레일리아, 빅토리아 3052, 파크빌, 플레밍턴 로드 30, 바이오21 인스티튜트
(72) 발명자
브르조조프스키, 마틴
오스트레일리아, 3052 빅토리아, 파크빌, 플레밍턴 로드 30, 바이오21 인스티튜트 씨/-
푸아트뱅, 크리스토프
오스트레일리아, 3052 빅토리아, 파크빌, 플레밍턴 로드 30, 바이오21 인스티튜트 씨/-
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 정안

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 **아릴설폰아미드 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체, 다형체 및/또는 전구약물에 관한 것이다. 또한 세포자멸괴사를 치료하고/하거나 MLKL을 억제하기 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도가 개시된다.



(I)

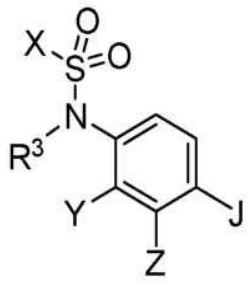
(52) CPC특허분류
A61K 31/444 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 231/56 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)
C07D 491/048 (2013.01)
(72) 발명자
가르니에, 장-마르크 다니엘
오스트레일리아, 3052 빅토리아, 파크빌, 플레밍턴 로드 30, 바이오21 인스티튜트 씨/-
가드너, 크리스토퍼
오스트레일리아, 3052 빅토리아, 파크빌, 플레밍턴 로드 30, 바이오21 인스티튜트 씨/-
레센, 기욤 로랑
오스트레일리아, 3052 빅토리아, 파크빌, 플레밍턴 로드 30, 바이오21 인스티튜트 씨/-
차보타르, 피터 에드워드
오스트레일리아, 3052 빅토리아, 파크빌, 플레밍턴 로드 30, 바이오21 인스티튜트 씨/-
슈스터-클라인, 캐롤 애니
오스트레일리아, 3052 빅토리아, 파크빌, 플레밍턴 로드 30, 바이오21 인스티튜트 씨/-
데이비스, 캐서린
오스트레일리아, 3052 빅토리아, 파크빌, 플레밍턴 로드 30, 바이오21 인스티튜트 씨/-
코완, 앵거스
오스트레일리아, 3052 빅토리아, 파크빌, 플레밍턴 로드 30, 바이오21 인스티튜트 씨/-
케르스텐, 빌헬무스 요하네스 안토니우스
오스트레일리아, 3052 빅토리아, 파크빌, 플레밍턴 로드 30, 바이오21 인스티튜트 씨/-

명 세 서

청구범위

청구항 1

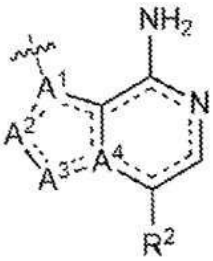
하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물:



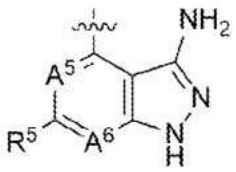
(I)

여기서

J는 하기 모이어티 J1 및 J2로부터 선택되고:



J1



J2

A^1 및 A^4는 N 및 C로부터 독립적으로 선택되고;

A^2 및 A^3은 N, NR^1, CH, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 A^1, A^2, A^3 및 A^4 중 적어도 하나는 N, NR^1, O 및 S로부터 선택되고;

A^5는 CH 또는 N이고;

A^6은 N 또는 CR^2이고;

R^1 및 R^3은 H 및 선택적으로 치환된 C_{1-6}-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^2는 하기로부터 선택되고:

(i) H,

(ii) 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아미도,

(iii) 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아릴,

(iv) 선택적으로 치환된 C_{2-4}알키닐,

(v) 선택적으로 치환된 아릴,

(vi) 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴

(vii) 시아노;

X는 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 할로C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-6}알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 할로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 알킬아릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 아미노로부터 선택되고;

Y 및 Z는 H, R^4 및 $-OR^4$로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 Y 및 Z 중 적어도 하나는 H이고 Y 및 Z 중 나머지 하나는 R^4 및 $-OR^4$로부터 선택되고;

R^4는 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬C_{3-10}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬C_{3-10}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴-아릴, 선택적으로 치환된 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴C_{3-10}사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴-3-10원 헤테로사이클릴로부터 선택되고; 그리고

R^5는 H, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 아릴로부터 선택되는 것임.

청구항 2

제1항에 있어서,

Y는 $-OR^4$이고 Z는 H인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 입체이성질체 및/또는 전구약물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

X는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알키닐, C_{3-6}사이클로알킬, 아릴, $-(CH_2)_n$아릴, $-(CH_2)_n$사이클로알킬, 및 $-N(R^7)R^8$로부터 선택되고

n은 1 또는 2이고,

여기서 각각의 알킬 및 알키닐은 할로, 니트릴, $-OR^6$, $-N(R^7)R^8$로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

R^6, R^7 및 R^8은 H, C_{1-6}알킬 및 할로C_{1-6}알킬로부터 독립적으로 선택되고, 그리고

각각의 아릴 및 사이클로알킬은 할로, 니트릴, C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로C_{1-4}알킬 및 할로C_{1-4}알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 입체이성질체 및/또는 전구약물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X는 C_{1-4}알킬 및 C_{1-4}알킬할로로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4는 C_{1-6}알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬C_{3-10}사이클로알킬, C_{1-6}알킬아릴 및 C_{1-6}알킬헤테로사이클릴로부터 선택되고,

여기서 각각의 알킬은 할로, C_{1-4}알콕시, 하이드록시, 니트릴, 아미노, C_{1-4}알킬아미노, $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노, 아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 아릴은 할로, 하이드록시, 니트릴, 아미노, C_{1-4}알킬아미노 및 $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노, C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알콕시, 아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 사이클로알킬은 할로, 하이드록시, 니트릴, 아미노, C_{1-4}알킬아미노 및 $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노, C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알콕시, 아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

각각의 헤테로사이클릴은 할로, 하이드록시, 니트릴, 아미노, C_{1-4}알킬아미노 및 $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노, C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 부분 구조 (A)를 가지며:



(A)

여기서

R^d는 H, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시C_{1-4}알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬하이드록시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬니트릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아미노 및 선택적으로 치환된 $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬사이클로알킬로부터 선택되고;

R^e는 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 C_{1-5}알킬아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-5}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 및 선택적으로 치환된 C_{1-5}알킬C_{3-10}사이클로알킬로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물.

청구항 7

제6항에 있어서, R^d는 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬로부터 선택되고, R^d 및 R^e가 부착된 탄소 원자는 (S) 입체이성질체가 풍부한 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 피라졸릴, 피리딜, 테트라하이드로피리딜, 이속사졸릴(isozazolyl), 피리미디닐, 피페리디닐 및 테트라하이드로피라닐로부터 선택되는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴(heterocylyl)이고,

상기 5원 또는 6원 헤테로사이클릴은 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬-OH 및 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬할로로부터 선택되는 하나 이상의 기(들)로 선택적으로 치환되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 메틸, 메톡시, 메톡시에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, tert-부틸, 2- -하이드록시에틸, 디메틸아미노, 사이클로펜틸, 옥시타닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, N-메틸-피페리디닐, 테트라하이드로피라닐 및 N-메틸-피페라지닐-2-에틸로부터 선택되는 1개 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 H인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, J는 J1인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물.

청구항 12

제11항에 있어서, A^1, A^2, A^3 및 A^4는 하기 구현예로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물:

번호	A^1	A^2	A^3	A^4
1	C	CH	O	C
2	C	N	NMe	C
3	C	CH	N	N
4	C	N	N^{i}Pr	C
5	C	N	CH	N
6	C	N	S	C
7	C	CH	S	C
8	N	CH	N	C

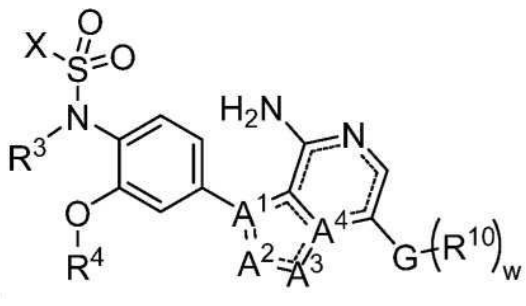
.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, J는 J2인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (IIA)로 제공되며,



(IIA)

여기서

G는 하기로부터 선택되고:

(i) C_{1-4}알킬아미도,

(ii) C_{1-4}알킬아릴,

(iii) C_{2-4}알키닐,

(iv) 아릴,

(v) 5원 또는 6원 헤테로사이클릴

각각의 R^{10}은 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬-OH, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬할로, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아릴로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

w는 0-3인 정수인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물:

화합물 번호	화학명
1	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄설폰아미드
2	N-(4-아미노-3-(4-(에틸설폰아미도)-3-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)아세트아미드
3	N-(4-(4-아미노-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄설폰아미드
4	N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄설폰아미드
5	N-(4-(4-아미노-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
6	N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
7	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
8	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
9	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
10	N-(4-(4-아미노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
11	N-(4-(4-아미노-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-설폰아미드
12	N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
13	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
14	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

15	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
16	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
17	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
18	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
19	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
20	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
21	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
22	(S)-N-(4-(4-아미노피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
23	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
24	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
25	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
26	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(6-메틸피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
27	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(2-메톡시피리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
28	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
29	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

30	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-사이클로펜틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
31	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
32	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(3-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
33	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
34	(S)-N-(4-(4-아미노-7-벤질-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
35	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
36	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
37	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
38	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
39	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
40	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
41	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
42	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
43	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
44	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-설폰아미드

45	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)에탄설폰아미드
46	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
47	(S)-N-(4-아미노-3-(4-((디플루오로메틸)설폰아미도)-3-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)아세트아미드
48	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(2-(tert-부틸)피리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
49	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(2-(디메틸아미노)피리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
50	(S)-N-(4-(4-아미노-1-이소프로필-7-(피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
51	(S)-N-(4-(4-아미노-1-이소프로필-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
52	(S)-N-(4-(4-아미노-1-이소프로필-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
53	(S)-N-(4-(4-아미노-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
54	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
55	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-메틸-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
56	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(프로프-1-인-1-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
57	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(2-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
58	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)에티닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

59	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
60	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
61	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
62	N-(4-(3-아미노-1H-인다졸-4-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄설폰아미드
63	N-(4-(8-아미노이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄설폰아미드
64	N-(4-(4-아미노피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄설폰아미드
65	N-(4-(3-아미노-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-설폰아미드
66	N-(4-(3-아미노-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
67	N-(4-(3-아미노-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-설폰아미드
68	N-(4-(3-아미노-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
69	N-(4-(3-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
70	N-(4-(3-아미노-6-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
71	N-(4-(3-아미노-6-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
72	(S)-N-(4-(3-아미노-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
73	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

74	N-(4-(4-아미노-7-(1-(아제판-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
75	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
76	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
77	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
78	(S)-N-(4-(7-(1-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-1H-피라졸-4-일)-4-아미노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
79	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(피페리딘-4-일에티닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
80	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-((1-메틸피페리딘-4-일)에티닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
81	2-(4-(4-아미노-3-(4-((디플루오로메틸)설폰아미도)-3-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)-1H-피라졸-1-일)-N-이소프로필-N-메틸프로판아미드
82	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(2-(메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
83	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(5-시아노-1-메틸-1H-피롤-3-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
84	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(3-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
85	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(2-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
86	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

87	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
88	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(피롤리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
89	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(1-(아미노메틸)사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
90	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
91	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
92	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
93	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
94	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
95	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-((3R,5R)-5-메틸피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
96	rac-(R)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(1-시아노사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
97	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
98	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(3-(시아노메틸)옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

99	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
100	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
101	N-(4-(4-아미노-7-(1-(1-(이소프로필(메틸)아미노)프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
102	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
103	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1-(메틸-d3)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
104	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1,6,6-트리메틸피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
105	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
106	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
107	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
108	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
109	(S)-N-(4-(7-(1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-아미노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
110	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(2-모르폴리노피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

111	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
112	(R)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
113	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
114	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
115	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(6-모르폴리노피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
116	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
117	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
118	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(2-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
119	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)메탄설폰아미드
120	N-(4-{4-아미노-7-[1-(3,3-디플루오로사이클로펜틸)-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
121	(R)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
122	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(3-클로로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

123	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
124	3-{4-[(디메틸설파모일)아미노]-3-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-1-메틸-7-[1-(옥산-4-일)-1H-피라졸-4-일]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민
125	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1-페닐메탄설폰아미드
126	(S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-메틸-1H-피롤-3-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
127	(S)-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)-1-페닐메탄설폰아미드
128	(S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)에티닐)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
129	(S)-1,1-디플루오로-N-(4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-메톡시페닐)에톡시)페닐)메탄설폰아미드
130	N-(2-((3-클로로벤질)옥시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
131	(S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
132	N-(2-((4-클로로-3-플루오로벤질)옥시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
133	(S)-N-(4-(4-아미노-7-시아노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
134	(S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드

135	1,1-디플루오로-N-(3-((3-플루오로벤질)옥시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
136	N-(2-((5-클로로피리딘-2-일)메톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
137	(S)-N-(2-(1-(4-클로로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
138	(S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(2-(메틸이미노)-1,2-디하이드로피리미딘-5-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
139	1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
140	1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)사이클로프로폭시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
141	(S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-모르폴리노-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
142	1,1-디플루오로-N-(2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
143	1,1-디플루오로-N-(4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(티아졸-2-일메톡시)페닐)메탄설폰아미드
144	1,1-디플루오로-N-(4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-이소프로폭시페닐)메탄설폰아미드
145	1,1-디플루오로-N-(2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(4-메틸-4-아자스피로)[2.5]옥탄-7-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
146	(S)-N-(4-(7-(1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-4-이미노-1-메틸-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

147	N-(4-(7-(1-(1,2-디메틸아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-4-이미노-1-메틸-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
148	1,1-디플루오로-N-(2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(1-메틸-2-(트리플루오로메틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
149	1,1-디플루오로-N-(2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(2-(트리플루오로메틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
150	N-(2-(사이클로헥실메톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
151	1,1-디플루오로-N-(4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(옥사졸-2-일메톡시)페닐)메탄설폰아미드
152	N-(4-(7-(1-(2,2-디메틸-1-(메틸-d3)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-이미노-1-메틸-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
153	1,1-디플루오로-N-(2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(8-(2,2,2-트리플루오로에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
154	1,1-디플루오로-N-(2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-((R)-1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
155	1,1-디플루오로-N-(2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-((S)-1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
156	1,1-디플루오로-N-(2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(3-메틸-1-(1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
157	1,1-디플루오로-N-(2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(5-메틸-1-(1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드

158	N-(4-(7-(1-(2-(디플루오로메틸)-1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-이미노-1-메틸-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
159	N-(2-((S)-1-(4-클로로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
160	(S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(7-(2-하이드록시-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-4-이미노-1-메틸-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
161	(S)-N-(4-(7-(1,3-디메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-이미노-1-메틸-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
162	(S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
163	1,1-디플루오로-N-(2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-((3aR,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
164	1,1-디플루오로-N-(2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-((3aR,6aS)-2-메틸옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
165	(S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-메틸-2-옥소인돌린-5-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
166	(S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)메탄설폰아미드
167	N-(4-(7-(1-(2,2-디메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-이미노-1-메틸-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
168	N-(4-(7-(1-(3-(디메틸아미노)사이클로펜틸)-1H-피라졸-4-일)-4-이미노-1-메틸-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

169	N-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메톡시)-4-(4-이미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
170	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-((S*)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
171	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-((R*)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
172	N-(4-{4-아미노-1-메틸-7-[1-(1,3,5-트리메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드
173	4-(4-{4-아미노-3-[4-(디플루오로메탄설폰아미도)-3-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일}-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-카르복실산

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물을 포함하는 약제.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 18

유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물, 제16항의 약제, 또는 제17항의 약제학적 조성물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 세포자멸괴사를 치료하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 대상체는 골, 관절, 결합 조직 및 연골의 질환, 근육 질환, 피부 질환, 심혈관 질환, 순환기 질환, 혈액학적 및 혈관 질환, 폐의 질환, 위장관의 질환, 간의 질환, 췌장의 질환, 대사 질환, 신장의 질환, 바이러스 및 세균 감염, 중증 중독, 후천성 면역 결핍 증후군(AIDS)과 연관된 퇴행성 질환, 노화와 연관된 장애, 염증성 질환, 자가면역 질환, 치아 장애, 안과 질환 또는 장애, 청각 기관의 질환, 미토콘드리아와 연관된 질환, 신경세포 손실, 허혈성 재관류 손상, 암 및 전이성 암, 및 중추신경계의 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 갖는 것인, 방법.

청구항 20

세포자멸괴사를 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물의 용도.

청구항 21

세포자멸괴사의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물.

청구항 22

세포를 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하는, 혼합 계통 키나아제 도메인-유사 단백질(MLKL)을 억제하는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물을 포함하는 MLKL 억제제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 12월 22일에 출원된, 호주 가출원 번호 제2021904206호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 개시내용은 세포자멸괴사(necroptosis)를 치료하고/하거나 MLKL을 억제하는 화합물, 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 많은 질환에서, 세포 사멸(cell death)은 세포자멸(apoptotic) 및/또는 괴사(necrotic) 경로를 통해 매개된다. 세포자멸사를 제어하는 작용 기전에 대해서는 많은 것이 공지되어 있지만, 괴사의 제어는 잘 이해되지 않고 있다. 신경퇴행성 질환, 뇌졸중-관상동맥 심장 질환, 신장 질환, 간 질환, AIDS 및 AIDS와 연관된 병태와 같은 병태를 치료하려면 세포의 괴사 및 세포자멸사에 대한 기전을 이해하는 것이 필수적이다.

[0006] 세포 사멸은 전통적으로 형태학적 특성을 기반으로 세포자멸 또는 괴사로 분류되었다(Wyllie 등, Int. Rev. Cytol. 68: 251(1980)). 이 두 가지 세포 사멸 방식은 또한 초기에는 각각, 조절된(카스파아제-의존적) 및 비-조절된 프로세스를 통해 발생하는 것으로 생각되었다. 그러나, 보다 최근의 연구에서는 이 두 가지 표현형을 초래하는 근본적인 세포 사멸 기전이 훨씬 더 복잡하며 일부 상황에서는 상호관련되어 있음을 입증한다. 또한, 괴사를 유발하는 조건은 조절된 카스파아제-비의존적 또는 비-조절된 프로세스에 의해 발생할 수 있다.

[0007] 세포자멸괴사라고 불리는, 괴사와 유사한 형태학적 특징을 갖는 한 조절된 카스파아제-비의존적 세포 사멸 경로가 기재되어 있다(Degterev 등, *Nat. Chem. Biol.* 1:112, 2005). 이러한 세포 사멸 양상(modality)은 다양한 자극(예를 들어, TNF-[알파] 및 Fas 리간드)으로 다수의 세포 유형(예를 들어, 단핵구, 섬유아세포, 림프구, 대식세포, 상피 세포 및 신경세포)에서 개시될 수 있다. 세포자멸괴사는 에너지-의존적 세포자멸사 프로세스가 작동하지 않는, 과도한 세포 스트레스, 급속한 에너지 손실 및 대규모 산화 종 생성을 수반하는 병리학적 조건 하에서 세포 죽음(cellular demise)에 상당한 기여를 할 수 있으며 일부 경우에는 지배적인 방식으로 나타날 수 있다.

[0008] WO2015/172203에서, 본 출원인은 US2005/0085637에 기재된 특정 화합물이 세포자멸괴사를 억제하는 데 적합한 것으로 밝혀졌음을 보고하였다. 본 출원인은 또한 WO2016/127213에서 세포자멸괴사를 억제하는 데 특히 적합한 화합물에 대해 논의하였다.

[0009] 본원에 인용될 수 있는 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

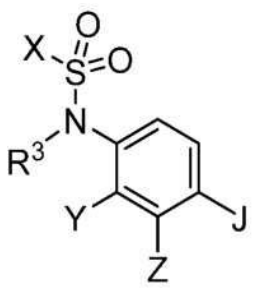
[0010] 본 명세서에 포함된 문서, 행위, 물질, 장치, 물품 등에 대한 임의의 논의는 이러한 사항 중 임의의 것 또는 전부가 선행 기술 기반의 일부를 형성하거나 본 출원의 각각의 청구항의 우선일 이전에 존재하던 본 개시내용과 관련된 분야의 통상적인 일반적인 지식이었음을 인정하는 것으로 간주되어서는 안 된다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0011] 상기에서 논의된 바와 같이, WO2016/127213, US2005/0085637 및 WO2015/172203에 기재된 특정한 화합물은 세포자멸괴사를 억제하는 데 적합한 것으로 밝혀졌다. 놀랍게도, 본 발명의 발명자들은 이제 다른 유형의 화합물 또한 세포자멸괴사를 억제하는 데 적합하다는 것을 발견하였다. 추가로, 마찬가지로 놀랍게도, 본원에 기재된 화합물은 세포자멸괴사 경로의 핵심 효과인자, 즉, 혼합 계통 키나아제 도메인-유사 단백질(MLKL; mixed lineage kinase domain-like protein)을 표적화한다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 인간 MLKL 및 뮤린(murine) MLKL을 포함하는, 상이한 MLKL 동족체의 강력한 억제제이다. 상호-동족체 MLKL 효력은 유용한 전-임상 안전성 및 효능 데이터를 제공할 수 있다.

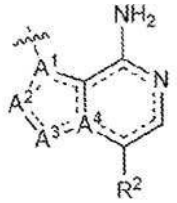
[0012] 일 측면에 있어서, 화학식 (I)에 따른 화합물이 제공되며

[0013] 

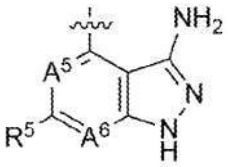
[0014] (I)

[0015] 여기서

[0016] J는 하기 모이어티 J1 및 J2로부터 선택되고:



J1



J2

[0017]

[0018] A^1 및 A^4는 N 및 C로부터 독립적으로 선택되고;

[0019] A^2 및 A^3은 N, NR^1, CH, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고;

[0020] 여기서 A^1, A^2, A^3 및 A^4 중 적어도 하나는 N, NR^1, O 및 S로부터 선택되고;

[0021] A^5는 CH 또는 N이고;

[0022] A^6은 N 또는 CR^2이고;

[0023] R^1 및 R^3은 H 및 선택적으로 치환된 C_{1-6}-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0024] R^2는 하기로부터 선택되고:

[0025] (i) H,

[0026] (ii) 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아미도,

[0027] (iii) 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아릴,

[0028] (iv) 선택적으로 치환된 C_{2-4}알키닐,

[0029] (v) 선택적으로 치환된 아릴,

[0030] (vi) 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴,

[0031] (vii) 시아노;

[0032] X는 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 할로C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-6}알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 할로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 알킬아릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 아미노로부터 선택되고;

[0033] Y 및 Z는 H, R^4 및 $-OR^4$로부터 독립적으로 선택되고;

[0034] 여기서 Y 및 Z 중 적어도 하나는 H이고 Y 및 Z 중 나머지 하나는 R^4 및 $-OR^4$로부터 선택되고;

[0035] R^4는 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬C_{3-10}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬C_{3-10}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴-아릴, 선택적으로 치환된 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴C_{3-10}사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴-3-10원 헤테로사이클릴로부터 선택되고; 그리고

[0036] R^5는 H, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 아릴로부터 선택된다.

[0037] 본원에 기재된 임의의 측면 또는 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물의 형태로 제공될 수 있다.

[0038] 본 발명자들은 화학식 (I)의 화합물이 MLKL의 선택적 억제제임을 발견하였다.

[0039] 일부 구현예에 있어서, Y가 $-OR^4$일 때, Z는 H이다.

[0040] 일부 구현예에 있어서, R^2는 하기로부터 선택된다:

[0041] (i) H,

[0042] (ii) 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아미도,

[0043] (iii) 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아릴,

[0044] (iv) 선택적으로 치환된 C_{2-4}알키닐,

[0045] (v) 선택적으로 치환된 아릴,

[0046] (vi) 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴.

[0047] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 화합물 1-173 중 임의의 것으로부터 선택된다.

[0048] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 화합물 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20 및 72 중 임의의 것으로부터 선택된다.

[0049] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 화합물, 7, 9, 12-16, 18-21, 23-32, 35-46, 48, 50-52, 55-62, 72-89, 92-109, 111, 113, 115-117, 및 119-123 중 임의의 것, 바람직하게는 화합물 19, 29-31, 36, 38, 40-41. 75-77, 81, 100-101, 103-104, 109, 120 및 123 중 임의의 것으로부터 선택된다.

[0050] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 화합물 1, 5, 7-9, 11-16, 18-21, 23-32, 35-46, 48, 50-52, 55-62, 66, 69, 70, 72-89, 92-109, 111, 113, 115-117, 및 119-123 중 임의의 것, 바람직하게는 화합물 5, 7-9, 11-13, 15, 18-20, 60, 61, 66, 69, 70 및 72 중 임의의 것으로부터 선택된다.

[0051] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 화합물 3, 11, 13, 19, 29, 30, 46, 79, 80, 81, 97, 98, 99, 103, 104, 109, 113, 116, 120, 121 및 122 중 임의의 것으로부터 선택된다.

[0052] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명의 화합물을 포함하는 약제가 제공된다.

[0053] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0054] 또 다른 측면에 있어서, 유효량의 본 발명의 화합물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 세포자멸괴사를 치료하는 방법이 제공된다.

[0055] 또 다른 측면에 있어서, 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, MLKL을 억제하는 방법이 제공된다.

[0056] 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 본원의 임의의 구현예는 임의의 다른 구현예에 준용(*mutatis mutandis*)하여 적용되는 것으로 간주된다.

[0057] 본 개시내용은 단지 예시의 목적으로 의도되는, 본원에 기재된 특정 구현예에 의해 범위가 제한되지 않는다. 기능적으로-동등한 생성물, 조성물 및 방법은 본원에 기재된 바와 같이, 명백히 본 발명의 범위 내에 있다.

[0058] 본 명세서 전반에 걸쳐, 달리 구체적으로 언급되지 않거나 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단일 단계, 물질의 조성물, 단계의 군 또는 물질의 조성물의 군에 대한 언급은 해당 단계, 물질의 조성물, 단계의 군 또는 물질의 조성물의 군 중 하나 및 복수(즉, 하나 이상)를 포괄하는 것으로 간주된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059] 정의

[0060] 달리 본원에서 정의되지 않는 한, 하기 용어는 하기의 일반적인 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다.

[0061] 용어 "C_{1-6}알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 지칭한다. 예는 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필(Pr), 이소프로필(i-Pr), 부틸(Bu), 이소부틸(i-Bu), sec-부틸(s-Bu), tert-부틸(t-Bu), 펜틸, 네오펜틸, 헥실 등을 포함한다. 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 용어 "C_{1-6}알킬"은 또한 기가 2개의 위치를 통해 부착, 즉, 2가가 되도록 하나 적은 수소 원자를 함유하는 알킬기를 포괄한다. 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, 및 tert-부틸을 포함하는 "C_{1-4}알킬" 및 "C_{1-3}알킬"이 바람직하고 메틸이 특히 바람직하다.

[0062] 용어 "C_{2-6}알케닐"은 적용가능한 경우 *E* 또는 *Z* 입체화학의 적어도 하나의 이중 결합 및 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 지칭한다. 예는 비닐, 1-프로페닐, 1- 및 2-부테닐 및 2-메틸-2-프로페닐을 포함한다. 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 용어 "C_{2-6}알케닐"은 또한 기가 2개의 위치를 통해 부착, 즉, 2가가 되도록 하나 적은 수소 원자를 함유하는 알케닐기를 포괄한다. 에테닐, 프로페닐 및 부테닐을 포함하는 "C_{2-4}알케닐" 및 "C_{2-3}알케닐"이 바람직하고 에테닐이 특히 바람직하다.

[0063] 용어 "C_{2-6}알키닐"은 적어도 하나의 삼중 결합 및 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 지칭한다. 예는 에티닐, 1-프로피닐, 1- 및 2-부티닐, 2-메틸-2-프로피닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐 및 5-헥시닐 등을 포함한다. 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 용어 "C_{2-6}알키닐"은 또한 기가 2개의 위치를 통해 부착, 즉, 2가가 되도록 하나 적은 수소 원자를 함유하는 알키닐기를 포괄한다. C_{2-4}알키닐 또는 C_{2-3}알키닐이 바람직하다.

[0064] 용어 "C_{3-10}사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐 및 사이클로데실을 포함하는, 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 비-방향족 사이클릭기를 지칭한다. 사이클로알킬기는 사이클로헥실과 같이 포화되거나 사이클로헥세닐과 같이 불포화될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실과 같은 C_{3-6}사이클로알킬이 바람직하다. 사이클로알킬기는 또한 폴리사이클릭 카르보사이클을 포함하고 융합, 가교 및 스피로사이클릭 시스템 또한 포함한다.

[0065] 용어 "하이드록시" 및 "하이드록실"은 기 -OH를 지칭한다.

[0066] 용어 "옥소"는 기 =O를 지칭한다.

[0067] 용어 "C_{1-6}알콕시"는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 O 연결을 통해 공유 결합된 상기 정의된 바와 같은 알킬기, 예컨대, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프록시, 부톡시, tert-부톡시 및 펜톡시를 지칭한다. 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 부톡시를 포함하는 "C_{1-4}알콕시" 및 "C_{1-3}알콕시"가 바람직하고 메톡시가 특히 바람직하다.

[0068] 용어 "할로C_{1-6}알킬" 및 "C_{1-6}알킬할로"는 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_{1-6}알킬을 지칭한다. 예를 들어, $-CH_2CF_3$ 및 $-CF_3$와 같은, 할로C_{1-3}알킬기가 바람직하다.

[0069] 용어 "할로C_{1-6}알콕시" 및 "C_{1-6}알콕시할로"는 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_{1-6}알콕시를 지칭한다. 예를 들어, $-OCF_3$와 같은, C_{1-3}알콕시할로기가 바람직하다.

[0070] 용어 "카르복실레이트" 또는 "카르복실"은 기 -COO- 또는 -COOH를 지칭한다.

[0071] 용어 "에스테르"는, 예를 들어, C_{1-6}알킬기("카르복실C_{1-6}알킬" 또는 "알킬에스테르"), 아릴 또는 아르알킬기("아릴에스테르" 또는 "아르알킬에스테르") 등으로 대체된 수소를 갖는 카르복실기를 지칭한다. 예를 들어, 메틸에스테르(CO_2Me), 에틸에스테르(CO_2Et) 및 프로필에스테르(CO_2Pr)와 같은, CO_2C_{1-3}알킬기가 바람직하고 이는 이들의 역 에스테르(예를 들어, -OC(O)Me, -OC(O)Et 및 -OC(O)Pr)를 포함한다.

[0072] 용어 "시아노" 및 "니트릴"은 기 -CN을 지칭한다.

[0073] 용어 "니트로"는 기 $-NO_2$를 지칭한다.

[0074] 용어 "아미노"는 기 $-NH_2$를 지칭한다.

[0075] 용어 "치환된 아미노"는 적어도 하나의 수소가, 예를 들어, C_{1-6}알킬기("C_{1-6}알킬아미노"), 아릴 또는 아르알킬기("아릴아미노", "아르알킬아미노") 등으로 대체된 아미노기를 지칭한다. 치환된 아미노기는 "일치환된 아미노"(또는 "2차 아미노") 기를 포함하며, 이는 단일 수소가, 예를 들어, C_{1-6}알킬기, 아릴 또는 아르알킬기 등으로 대체된 아미노기를 지칭한다. 바람직한 2차 아미노기는, 예를 들어, 메틸아미노(NHMe), 에틸아미노(NHEt) 및 프로필아미노(NHPr)와 같은, C_{1-3}알킬아미노기를 포함한다. 치환된 아미노기는 또한 "이치환된 아미노"(또는 "3차 아미노") 기를 포함하며, 이는 두 수소 모두가, 예를 들어, 동일하거나 상이할 수 있는 C_{1-6}알킬기("디알킬아미노"), 아릴 및 알킬기("아릴(알킬)아미노") 등으로 대체된 아미노기를 지칭한다. 바람직한 3차 아미노기는, 예를 들어, 디메틸아미노(NMe_2), 디에틸아미노(NEt_2), 디프로필아미노(NPr_2) 및 이들의 변형(예를 들어, N(Me)(Et) 등)과 같은 디(C_{1-3}알킬)아미노기를 포함한다.

[0076] 용어 "알데히드"는 기 -C(=O)H를 지칭한다.

[0077] 용어 "아실" 및 "아세틸"은 기 $-C(O)CH_3$를 지칭한다.

[0078] 용어 "케톤"은 -C(O)-로 표시될 수 있는 카르보닐기를 지칭한다.

[0079] 용어 "치환된 케톤"은 적어도 하나의 추가 기, 예를 들어, C_{1-6}알킬기("C_{1-6}알킬아실" 또는 "알킬케톤" 또는 "케토알킬"), 아릴기("아릴케톤"), 아르알킬기("아르알킬케톤") 등에 공유 연결된 케톤기를 지칭한다. C_{1-3}알킬아실기가 바람직하다.

[0080] 용어 "아미도" 또는 "아미드"는 기 $-C(O)NH_2$를 지칭한다.

[0081] 용어 "치환된 아미도" 또는 "치환된 아미드"는 수소가, 예를 들어, C_{1-6}알킬기("C_{1-6}알킬아미도" 또는 "C_{1-6}알킬아미드"), 아릴("아릴아미도"), 아르알킬기("아르알킬아미도") 등으로 대체된 아미도기를 지칭한다. 예를 들어, 메틸아미드(-C(O)NHMe), 에틸아미드(-C(O)NHEt) 및 프로필아미드(-C(O)NHPr)와 같은, C_{1-3}알킬아미드기가 바람직하고 이는 이들의 역 아미드(예를 들어, -NHMeC(O)-, -NHEtC(O)- 및 -NHPrC(O)-)를 포함한다.

[0082] 용어 "이치환된 아미도" 또는 "이치환된 아미드"는 2개의 수소가, 예를 들어, C_{1-6}알킬기("디(C_{1-6}알킬)아미도" 또는 "디(C_{1-6}알킬)아미드"), 아르알킬 및 알킬기("알킬(아르알킬)아미도") 등으로 대체된 아미도기를 지칭한다. 예를 들어, 디메틸아미드(-C(O)NMe_2), 디에틸아미드(-C(O)NEt_2) 및 디프로필아미드((-C(O)NPr_2) 및 이들의 변형(예를 들어, -C(O)N(Me)Et 등)과 같은, 디(C_{1-3}알킬)아미드기가 바람직하고 이는 이들의 역 아미드를 포함한다.

[0083] 용어 "티올"은 기 -SH를 지칭한다.

[0084] 용어 "C_{1-6}알킬티오"는 수소가 C_{1-6}알킬기로 대체된 티올기를 지칭한다. 예를 들어, 티올메틸, 티올에틸 및 티올프로필과 같은, C_{1-3}알킬티오기가 바람직하다.

[0085] 용어 "티옥소"는 기 =S를 지칭한다.

[0086] 용어 "설피닐"은 기 -S(=O)H를 지칭한다.

[0087] 용어 "치환된 설피닐" 또는 "설폭사이드"는 수소가, 예를 들어, C_{1-6}알킬기("C_{1-6}알킬설피닐" 또는 "C_{1-6}알킬설폭사이드"), 아릴("아릴설피닐"), 아르알킬("아르알킬 설피닐") 등으로 대체된 설피닐기를 지칭한다. 예를 들어, -SO메틸, -SO에틸 및 -SO프로필과 같은, C_{1-3}알킬설피닐기가 바람직하다.

[0088] 용어 "설포닐"은 기 $-SO_2H$를 지칭한다.

[0089] 용어 "치환된 설포닐"은 수소가, 예를 들어, C_{1-6}알킬기("설포닐C_{1-6}알킬"), 아릴("아릴설포닐"), 아르알킬("아르알킬설포닐") 등으로 대체된 설포닐기를 지칭한다. 예를 들어, $-SO_2Me$, $-SO_2Et$ 및 $-SO_2Pr$과 같은, 설포닐C_{1-3}알킬기가 바람직하다.

[0090] 용어 "설포닐아미도" 또는 "설폰아미드"는 기 $-SO_2NH_2$를 지칭한다.

[0091] 용어 "치환된 설폰아미도" 또는 "치환된 설폰아미드"는 수소가, 예를 들어, C_{1-6}알킬기("설포닐아미도C_{1-6}알킬"), 아릴("아릴설폰아미드"), 아르알킬("아르알킬설폰아미드") 등으로 대체된 설포닐아미도기를 지칭한다. 예를 들어, $-SO_2NHMe$, $-SO_2NHEt$ 및 $-SO_2NHPr$과 같은, 설포닐아미도C_{1-3}알킬기가 바람직하고 이는 이들의 역 설폰아미드(예를 들어, $-NHSO_2Me$, $-NHSO_2Et$ 및 $-NHSO_2Pr$)를 포함한다.

[0092] 용어 "이치환된 설폰아미도" 또는 "이치환된 설폰아미드"는 두 개의 수소가, 예를 들어, 동일하거나 상이할 수 있는 C_{1-6}알킬기("설포닐아미도디(C_{1-6}알킬)"), 아르알킬 및 알킬기("설폰아미도(아르알킬)알킬") 등으로 대체된 설포닐아미도기를 지칭한다. 예를 들어, $-SO_2NMe_2$, $-SO_2NEt_2$ 및 $-SO_2NPr_2$ 및 이들의 변형(예를 들어, $-SO_2N(Me)Et$ 등)과 같은, 설포닐아미도디(C_{1-3}알킬)기가 바람직하고 이는 이들의 역(reserve) 설폰아미드(예를 들어, $-N(Me)SO_2Me$ 등)를 포함한다.

[0093] 용어 "설페이트"는 기 $OS(O)_2OH$를 지칭하고 수소가, 예를 들어, C_{1-6}알킬기("알킬설페이트"), 아릴("아릴설페이트"), 아르알킬("아르알킬설페이트") 등으로 대체된 기를 포함한다. 예를 들어, $OS(O)_2OMe$, $OS(O)_2OEt$ 및 $OS(O)_2OPr$과 같은, C_{1-3}설페이트가 바람직하다.

[0094] 용어 "설포네이트"는 기 SO_3H를 지칭하고 수소가, 예를 들어, C_{1-6}알킬기("알킬설포네이트"), 아릴("아릴설포네이트"), 아르알킬("아르알킬설포네이트") 등으로 대체된 기를 포함한다. 예를 들어, SO_3Me, SO_3Et 및 SO_3Pr과 같은, C_{1-3}설포네이트가 바람직하다.

[0095] 용어 "아릴"은 카르보사이클릭(비-헤테로사이클릭) 방향족 고리 또는 모노-, 바이- 또는 트리-사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 폴리-사이클릭 고리 시스템은 시스템 내의 고리 중 적어도 1개가 방향족인 경우 "아릴"로 지칭될 수 있다. 방향족 고리 또는 고리 시스템은 일반적으로 6 내지 10개의 탄소 원자로 구성된다. 아릴기의 예는 페닐, 바이페닐, 나프틸 및 테트라하이드로나프틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 페닐과 같은 6원 아릴이 바람직하다. 용어 "알킬아릴"은 벤질과 같은 C_{1-6}알킬아릴을 지칭한다.

[0096] 용어 "알콕시아릴"은 벤질옥시와 같은 C_{1-6}알킬옥시아릴을 지칭한다.

[0097] 용어 "헤테로사이클릴"은 헤테로사이클릭 화합물의 고리 원자로부터 수소 원자를 제거하여 수득되는 모이어티를 지칭하며, 여기서 모이어티는 3 내지 10개의 고리 원자(달리 명시되지 않는 한)를 갖고, 이 중 1, 2, 3 또는 4개는 고리 헤테로원자이며 각각의 헤테로원자는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된다. 헤테로사이클릴기는 융합, 가교 및 스피로사이클릭 시스템과 같은, 모노사이클릭 및 폴리사이클릭(예컨대, 바이사이클릭) 고리 시스템을 포함하되, 단, 고리 시스템의 고리 중 적어도 하나는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유한다.

[0098] 이러한 맥락에서, 접두사 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 및 10원은 탄소 원자이든 헤테로원자이든 관계없이, 고리 원자의 수 또는 고리 원자의 범위를 나타낸다. 예를 들어, 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "3-10원 헤테로사이클릴"은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로사이클릴기에 관한 것이다. 헤테로사이클릴기의 예는 5-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴 및 9-10원 융합 바이사이클릭 헤테로사이클릴을 포함한다.

[0099] 모노사이클릭 헤테로사이클릴기의 예는 아지리딘(3원 고리), 아제티딘(4원 고리), 피롤리딘(테트라하이드로피롤), 피롤린(예를 들어, 3-피롤린, 2,5-디하이드로피롤), 2H-피롤 또는 3H-피롤(이소피롤, 이소아졸(isoazole)) 또는 피롤리디논(5원 고리), 피페리딘, 디하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘(6원 고리), 및 아제핀(7원 고리)과 같이 1개의 질소 원자를 함유하는 것들; 이미다졸린, 피라졸리딘(디아졸리딘), 이미다졸린, 피라졸린(디하이드로피라졸)(5원 고리), 피페라진(6원 고리)과 같이 2개의 질소 원자를 함유하는 것들; 옥시란(3원 고리), 옥세탄(4원 고리), 옥솔란(테트라하이드로푸란), 옥솔(디하이드로푸란)(5원 고리), 옥산(테트라하이드로피란), 디하이드로피란, 피란(6원 고리), 옥세핀(7원 고리)과 같이 1개의 산소 원자를 함유하는 것들; 디옥솔란(5원 고리), 디옥산(6원 고리), 및 디옥세판(7원 고리)과 같이 2개의 산소 원자를 함유하는 것들; 트리옥산(6원 고리)과 같이 3개의 산소 원자를 함유하는 것들; 티이란(3원 고리), 티에탄(4원 고리), 티올란(테트라하이드로티오펜)(5원 고리), 티안(테트라하이드로티오피란)(6원 고리), 티에판(7원 고리)과 같이 1개의 황 원자를 함유하는 것들; 테트라하이드로옥사졸, 디하이드로옥사졸, 테트라하이드로이속사졸, 디하이드로이속사졸(5원 고리), 모르폴린, 테트라하이드로옥사진, 디하이드로옥사진, 옥사진(6원 고리)과 같이

1개의 질소 및 1개의 산소 원자를 함유하는 것들; 티아졸린, 티아졸리딘(5원 고리), 티오모르폴린(6원 고리)과 같이 1개의 질소 및 1개의 황 원자를 함유하는 것들; 옥사디아진(6원 고리)과 같이 2개의 질소 및 1개의 산소 원자를 함유하는 것들; 옥사티올(5원 고리) 및 옥사티안(티옥산)(6원 고리)과 같이 1개의 산소 및 1개의 황을 함유하는 것들; 및 옥사티아진(6원 고리)과 같이 1개의 질소, 1개의 산소 및 1개의 황 원자를 함유하는 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0100] 헤테로사이클릴은 방향족 헤테로사이클릴 및 비-방향족 헤테로사이클릴을 포괄한다. 이러한 기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0101] 용어 "방향족 헤테로사이클릴"은 용어 "헤테로방향족" 또는 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤타릴"과 상호교환적으로 사용될 수 있다. 방향족 헤테로사이클릴기 내의 헤테로원자는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 방향족 헤테로사이클릴기는 1, 2, 3, 4개 또는 그 이상의 고리 헤테로원자를 포함할 수 있다. 융합 방향족 헤테로사이클릴기의 경우, 고리 중 하나만이 헤테로원자를 함유할 수 있으며 모든 고리가 방향족일 필요는 없다.

[0102] "헤테로아릴"은 방향족 특성을 갖는 헤테로사이클릭기를 나타내기 위해 본원에서 사용되며 방향족 모노사이클릭 고리 시스템 및 하나 이상의 방향족 고리를 함유하는 폴리사이클릭(예를 들어, 바이사이클릭) 고리 시스템을 포괄한다. 용어 방향족 헤테로사이클릴은 또한 슈도방향족 헤테로사이클릴도 포괄한다. 용어 "슈도방향족"은 엄밀하게는 방향족은 아니지만, 전자의 비편재화를 통해 안정화되고 방향족 고리와 유사한 방식으로 거동하는 고리 시스템을 지칭한다. 따라서, 용어 방향족 헤테로사이클릴은 융합 고리 모두가 방향족인 폴리사이클릭 고리 시스템뿐만 아니라 하나 이상의 고리가 비-방향족인 고리 시스템도 포괄하되, 단, 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 함께 융합된 방향족 및 비-방향족 고리를 모두 함유하는 폴리사이클릭 시스템에서, 기는 방향족 고리 또는 비-방향족 고리에 의해 또 다른 모이어티에 부착될 수 있다.

[0103] 헤테로아릴기의 예는 5 내지 10개의 고리 구성원을 함유하는 모노사이클릭 및 바이사이클릭기이다. 헤테로아릴기는, 예를 들어, 5원 또는 6원 모노사이클릭 고리이거나 융합 5원 및 6원 고리 또는 2개의 융합 6원 고리 또는 2개의 융합 5원 고리로부터 형성되는 바이사이클릭 구조일 수 있다. 각각의 고리는 전형적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택되는 최대 약 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 헤테로아릴 고리는 최대 4개의 헤테로원자, 보다 전형적으로 최대 3개의 헤테로원자, 보다 일반적으로 최대 2개, 예를 들어, 단일 헤테로원자를 함유할 것이다. 일 구현예에 있어서, 헤테로아릴 고리는 적어도 하나의 고리 질소 원자를 함유한다. 헤테로아릴 고리의 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘의 경우처럼 염기성일 수 있거나, 또는 인돌 또는 피롤 질소의 경우처럼 본질적으로 비-염기성일 수 있다. 일반적으로 고리의 임의의 아미노기 치환기를 포함하여, 헤테로아릴기에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는 5개 미만일 것이다.

[0104] 방향족 헤테로사이클릴기는 5원 또는 6원 모노-사이클릭 방향족 고리 시스템일 수 있다.

[0105] 5원 모노사이클릭 헤테로아릴기의 예는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴(1,2,3 및 1,2,4 옥사디아졸릴 및 푸라자닐, 즉, 1,2,5-옥사디아졸릴 포함), 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴(1,2,3, 1,2,4 및 1,3,4 트리아졸릴 포함), 옥사트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴(1,2,3 및 1,3,4 티아디아졸릴 포함) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0106] 6원 모노사이클릭 헤테로아릴기의 예는 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 피라닐, 옥사지닐, 디옥시닐, 티아지닐, 티아디아지닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 질소를 함유하는 6원 방향족 헤테로사이클릴의 예는 피리딜(1개의 질소), 피라지닐, 피리미디닐 및 피리다지닐(2개의 질소)을 포함한다.

[0107] 방향족 헤테로사이클릴기는 또한 융합 고리 시스템(퓨린, 프테리디닐, 나프티리디닐, 1H 티에노[2,3-c]피라졸릴, 티에노[2,3-b]푸릴 등 포함)과 같은 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 헤테로방향족 고리 시스템 또는 연결 고리 시스템(예컨대, 올리고티오펜, 폴리피롤 등)일 수 있다. 융합 고리 시스템은 또한 페닐, 나프틸, 인데닐, 아줄레닐, 플루오레닐, 안트라세닐 등과 같은 카르보사이클릭 방향족 고리에 융합된 방향족 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, 예컨대, 페닐 고리에 융합된 질소를 함유하는 5원 방향족 헤테로사이클릴, 페닐 고리에 융합된 1 또는 2개의 질소를 함유하는 5원 방향족 헤테로사이클릴을 포함할 수 있다.

[0108] 바이사이클릭 헤테로아릴기는, 예를 들어, a) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 벤젠 고리; b) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 피리딘 고리; c) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 피리미딘 고리; d) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 피롤 고리; e) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 피라졸 고리; f) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원

고리에 융합된 이미다졸 고리; g) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 옥사졸 고리; h) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 이속사졸 고리; i) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 티아졸 고리; j) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 이소티아졸 고리; k) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 티오펜 고리; l) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 푸란 고리; m) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 사이클로헥실 고리; 및 n) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리에 융합된 사이클로펜틸 고리로부터 선택되는 기일 수 있다.

[0109] 또 다른 5원 고리에 융합된 5원 고리를 함유하는 바이사이클릭 헤테로아릴기의 특정 예는 이미다조티아졸(예를 들어, 이미다조[2,1-b]티아졸) 및 이미다조이미다졸(예를 들어, 이미다조[1,2-a]이미다졸)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0110] 5원 고리에 융합된 6원 고리를 함유하는 바이사이클릭 헤테로아릴기의 특정 예는 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤즈이미다졸, 벤족사졸, 이소벤족사졸, 벤즈이속사졸, 벤조티아졸, 벤즈이소티아졸, 이소벤조푸란, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 인돌린, 이소인돌린, 퓨린(예를 들어, 아데닌, 구아닌), 인다졸, 피라졸로피리미딘(예를 들어, 피라졸로[1,5-a]피리미딘), 벤조디옥솔 및 피라졸로피리딘(예를 들어, 피라졸로[1,5-a]피리딘)기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 5원 고리에 융합된 6원 고리의 추가 예는 피롤로[2,3-b]피리딘기와 같은 피롤로피리딘기이다.

[0111] 2개의 융합 6원 고리를 함유하는 바이사이클릭 헤테로아릴기의 특정 예는 퀴놀린, 이소퀴놀린, 크로만, 티오크로만, 크로멘, 이소크로멘, 이소크로만, 벤조디옥산, 퀴놀리진, 벤족사진, 벤조디아진, 피리도피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프탈라진, 나프티리딘 및 프테리딘기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0112] 방향족 고리 및 비-방향족 고리를 함유하는 헤테로아릴기의 예는 테트라하이드로나프탈렌, 테트라하이드로이소퀴놀린, 테트라하이드로퀴놀린, 디하이드로벤조티오펜, 디하이드로벤조푸란, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신, 벤조[1,3]디옥솔, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조푸란, 인돌린(indoiine), 이소인돌린 및 인단기를 포함한다.

[0113] 따라서, 카르보사이클릭 방향족 고리에 융합된 방향족 헤테로사이클릴의 예는 벤조티오페닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤족사졸릴(isobenzoxazoyl), 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 벤조트리아지닐, 프탈라지닐, 카르볼리닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0114] 용어 "비-방향족 헤테로사이클릴"은 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 선택적으로 치환된 포화 및 불포화 고리를 포괄한다. 고리는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 고리는 모노사이클릭 고리이거나 폴리사이클릭 고리 시스템의 일부일 수 있다. 폴리사이클릭 고리 시스템은 융합 고리 및 스피로사이클을 포함한다. 비-방향족 헤테로사이클릭 폴리사이클릭 고리 시스템의 모든 고리가 헤테로원자를 함유해야 하는 것은 아니되, 단, 적어도 하나의 고리는 하나 이상의 헤테로원자를 함유한다.

[0115] 비-방향족 헤테로사이클릴은 3-7원 모노-사이클릭 고리일 수 있다.

[0116] 5원 비-방향족 헤테로사이클릴 고리의 예는 2H-피롤릴, 1-피롤리닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 피롤리디닐, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 피라졸리닐, 2-피라졸리닐, 3-피라졸리디닐, 피라졸리디닐, 2-피라졸리디닐, 3-피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 3-디옥살라닐, 티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 2-이미다졸리닐 등을 포함한다.

[0117] 6원 비-방향족 헤테로사이클릴의 예는 피페리디닐, 피페리디노닐, 피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 2H 피라닐, 4H 피라닐, 티아닐, 티아닐 옥사이드, 티아닐 디옥사이드, 피페라지닐, 디오자닐(diozanyl), 1,4-디옥시닐, 1,4-디티아닐, 1,3,5-트리오잘라닐(1,3,5-triozalanyl), 1,3,5-트리티아닐, 1,4-모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-옥사티아닐, 트리아지닐, 1,4-티아지닐 등을 포함한다.

[0118] 7원 비-방향족 헤테로사이클릴의 예는 아제파닐, 옥세파닐, 티에파닐 등을 포함한다.

[0119] 비-방향족 헤테로사이클릴 고리는 또한 연결 고리 시스템(예를 들어, 우리디닐 등) 또는 융합 고리 시스템과 같은 바이사이클릭 헤테로사이클릴 고리일 수도 있다. 융합 고리 시스템은 페닐, 나프틸, 인데닐, 아줄레닐, 플루오레닐, 안트라세닐 등과 같은 카르보사이클릭 방향족 고리에 융합된 비-방향족 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클릴을 포함한다. 카르보사이클릭 방향족 고리에 융합된 비-방향족 5원, 6원 또는 7원 헤테로사이클릴의 예는 인돌리닐, 벤조디아제피닐, 벤즈아제피닐, 디하이드로벤조푸라닐 등을 포함한다.

[0120] 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 지칭한다.

[0121] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "선택적으로 치환된" 또는 "선택적인 치환기"는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알키닐, C_{3-8}사이클로알킬, 하이드록실, 옥소, C_{1-6}알콕시, 아릴옥시, C_{1-6}알콕시아릴, 할로, C_{1-6}알킬할로(예컨대, CF_3), C_{1-6}알콕시할로(예컨대, OCF_3), 카르복실, 에스테르, 시아노, 니트로, 아미노, 치환된 아미노, 이치환된 아미노, 아실, 케톤, 치환된 케톤, 아미드, 아미노아실, 치환된 아미드, 이치환된 아미드, 티올, 알킬티오, 티옥소, 설페이트, 설포네이트, 설피닐, 치환된 설피닐, 설포닐, 치환된 설포닐, 설포닐아미드, 치환된 설폰아미드, 이치환된 설폰아미드, 아릴, 아르C_{1-6}알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4개 또는 그 이상의 기, 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 기로 추가로 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있는 기를 지칭하며 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴 및 이들을 함유하는 기는 추가로 선택적으로 치환될 수 있다. N을 함유하는 헤테로사이클의 경우 선택적인 치환기는 또한 C_{1-6}알킬, 즉, N-C_{1-3}알킬, 보다 바람직하게는 메틸, 특히 N-메틸을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0122] 선택적으로 치환된 "C_{1-6}알킬", "C_{2-6}알케닐" 및 "C_{2-6}알키닐"의 경우, 선택적인 치환기 또는 치환기들은 바람직하게는 할로, 아릴, 헤테로사이클릴, C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알콕시, 하이드록실, 옥소, 아릴옥시, 할로C_{1-6}알킬, 할로C_{1-6}알콕실 및 카르복실로부터 선택된다. 이들 선택적인 치환기의 각각은 또한 상기에서 지칭된 임의의 선택적인 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 니트로, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 헤테로사이클릴(비-방향족 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 포함), C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐(C_{2-6}akenyl), C_{2-6}알키닐, C_{1-6}알콕실, 할로C_{1-6}알킬, 할로C_{1-6}알콕시, 할로, 하이드록실 및 카르복실이 바람직하다.

[0123] 질소를 함유하는 방향족 헤테로사이클릴의 적합한 유도체는 그 N-옥사이드를 포함한다는 것이 이해될 것이다.

[0124] 알킬아미노 및 알킬아릴과 같이, 라디칼을 화합물의 나머지 부분에 부착시키는 결합을 형성할 수 있는 2개의 모이어티를 기재하는 치환기 라디칼의 하이브리드 명명의 경우, 기의 순서에 따른 방향은 의도되지 않으므로, 부착 지점은 하이브리드 라디칼에 포함된 모이어티 중 임의의 것일 수 있다. 예를 들어, 용어 "알킬아릴" 및 "아릴알킬"은 동일한 기를 지칭하도록 의도되고 부착 지점은 알킬 또는 아릴 모이어티(또는 디라디칼 종의 경우 둘 모두)를 통해 이루어질 수 있다. 이러한 하이브리드 라디칼의 부착 방향은 결합의 포함으로 나타날 수 있으며, 예를 들어, "-알킬아릴" 또는 "아릴알킬-"은 화합물의 나머지 부분에 대한 라디칼의 부착 지점이 알킬 모이어티를 통해 이루어진 것임을 나타내고, "알킬아릴-" 또는 "-아릴알킬"은 부착 지점이 아릴 모이어티를 통해 이루어진 것임을 나타낸다.

[0125] 요구되는 원자가에 따라, $\overset{---}{}$는 단일 또는 이중 결합을 나타낸다는 것이 인식될 것이다. 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 고리의 모든 결합을 $\overset{---}{}$로 나타낸 경우 고리는 방향족인 것으로 의도된다.

[0126] 본원에 사용된 바와 같이, 문맥상 달리 요구되는 경우를 제외하고, 용어 "포함하다(comprise)" 및 "포함하는(comprising)", "포함하다(comprises)" 및 "포함되는(comprised)"과 같은 용어의 변형은 추가의 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 배제하려는 의도가 아니다.

[0127] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같은, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 참조를 포함한다는 점에 유의해야 한다. 따라서, 예를 들어, "염"에 대한 참조는 복수의 염을 포함할 수 있고 "적어도 하나의 헤테로원자"에 대한 참조는 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있는 등이다.

[0128] 용어 "및/또는"은 "및" 또는 "또는"을 의미할 수 있다.

[0129] 명사 뒤에 오는 용어 "(s)"는 단수형 또는 복수형, 또는 둘 모두를 고려한다.

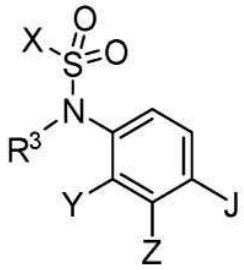
[0130] 본 발명의 다양한 특징은 특정한 값, 또는 값의 범위를 참조하여 기재된다. 이러한 값은 다양한 적절한 측정 기술의 결과와 관련되도록 의도되었으므로, 임의의 특정 측정 기술에 내재된 오차 범위를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에 지칭된 값 중 일부는 이러한 가변성을 적어도 부분적으로 설명하기 위해 용어 "약"으로 나타내었다. 값을 기재할 때 사용되는, 용어 "약"은 해당 값의 ±10%, ±5%, ±1% 또는 ±0.1% 이내의 양을 의미할 수 있다.

[0131] 본 발명의 추가 측면 및 이전 단락에 기재된 측면의 추가 구현예는 첨부 도면을 참조하여 예로서 주어진 하기

설명으로부터 명백해질 것이다.

[0132] **구현예의 상세한 설명**

[0133] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하며

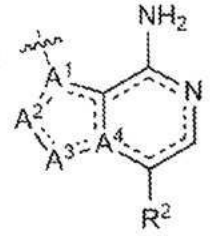


[0134]

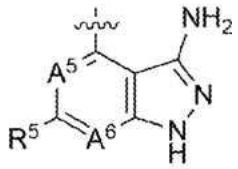
[0135] (I)

[0136] 여기서

[0137] J는 하기 모이어티 J1 및 J2로부터 선택되고:



J1



J2

[0138]

[0139] A^1 및 A4는 N 및 C로부터 독립적으로 선택되고;

[0140] A^2 및 A^3은 N, NR^1, CH, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고;

[0141] A^1, A^2, A^3 및 A^4 중 적어도 하나는 N, NR^1, O 및 S로부터 선택되고;

[0142] A^5는 CH 또는 N이고;

[0143] A^6은 N 또는 CR^2이고;

[0144] R^1 및 R^3은 H 및 선택적으로 치환된 C_{1-6}-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0145] R^2는 하기로부터 선택되고:

[0146] (i) H,

[0147] (ii) 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아미도,

[0148] (iii) 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아릴,

[0149] (iv) 선택적으로 치환된 C_{2-4}알키닐,

[0150] (v) 선택적으로 치환된 아릴,

[0151] (vi) 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴,

[0152] (vii) 시아노;

[0153] X는 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 할로C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-6}알키닐, 선택적으로 치

환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 할로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 알킬아릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 아미노로부터 선택되고;

[0154] Y 및 Z는 H, R^4 및 $-OR^4$로부터 독립적으로 선택되고;

[0155] 여기서 Y 및 Z 중 적어도 하나는 H이고 Y 및 Z 중 나머지 하나는 R^4 및 $-OR^4$로부터 선택되고;

[0156] R^4는 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬C_{3-10}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬C_{3-10}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴-아릴, 선택적으로 치환된 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴C_{3-10}사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴-3-10원 헤테로사이클릴로부터 선택되고; 그리고

[0157] R^5는 H, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-10}사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 아릴로부터 선택된다.

[0158] X

[0159] 일부 구현예에 있어서, X는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알키닐, C_{3-6}사이클로알킬, 아릴, $-(CH_2)_n$아릴, $-(CH_2)_n$사이클로알킬, 및 $-N(C_{1-4}$알킬$)_2$로부터 선택되며;

[0160] 여기서

[0161] n은 1 또는 2이고,

[0162] 각각의 알킬 및 알키닐은 할로, 니트릴, $-OR^6$, $-N(R^7)R^8$로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0163] R^6, R^7 및 R^8은 H, C_{1-6}알킬 및 할로C_{1-6}알킬로부터 독립적으로 선택되고, 그리고

[0164] 여기서 각각의 아릴 및 사이클로알킬은 할로, 니트릴, C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로C_{1-4}알킬 및 할로C_{1-4}알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0165] 일부 구현예에 있어서, X는 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-4}알키닐, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬니트릴, 선택적으로 치환된 할로C_{1-4}알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_1알킬C_{3-6}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 할로아릴, 선택적으로 치환된 C_1알킬아릴, 선택적으로 치환된 할로C_1알킬아릴, 선택적으로 치환된 할로C_1알콕시아릴, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 할로벤질, 선택적으로 치환된 C_1알킬벤질, 선택적으로 치환된 C_1알콕시벤질(C_1alkoybenzyl) 및 선택적으로 치환된 할로C_1알콕시벤질로부터 선택된다.

[0166] 일부 구현예에 있어서, X는 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬, 선택적으로 치환된 할로C_{1-4}알킬 및 C_{3-6}사이클로알킬로부터 선택된다.

[0167] 일부 구현예에 있어서, X는 선택적으로 치환된 C_{1-2}알킬, 선택적으로 치환된 할로C_{1-2}알킬 및 C_3사이클로알킬로부터 선택된다.

[0168] 일부 구현예에 있어서, X는 $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ 및 $-CH_2CH_2CF_3$로부터 선택되는 선택적으로 치환된 할로C_{1-4}알킬이다.

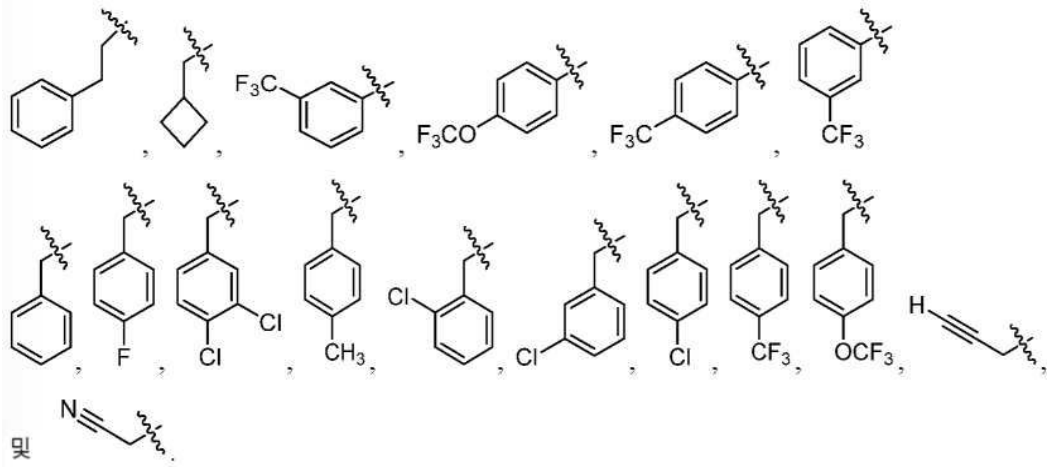
[0169] 일부 구현예에 있어서, X는 선택적으로 치환된 할로C_{1-2}알킬이다.

[0170] 일부 구현예에 있어서, X는 선택적으로 치환된 아미노, 바람직하게는 이치환된 아미노, 예컨대, $-N(C_{1-4}$알킬$)_2$이

다. 일부 구현예에 있어서, X는 $-N(CH_3)_2$이다.

[0171] 일부 구현예에 있어서, X는 하기 기 중 임의의 하나로부터 선택된다:

[0172] 메틸, 에틸, 이소프로필, *tert*-부틸, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, 사이클로헥실, 사이클로프로필, $-N(CH_3)_2$



[0173] 및

[0174] 일부 구현예에 있어서, X는 하기 기 중 임의의 하나로부터 선택된다: 에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로에틸 및 사이클로프로필.

[0175] 일부 구현예에 있어서, X는 디플루오로메틸이다.

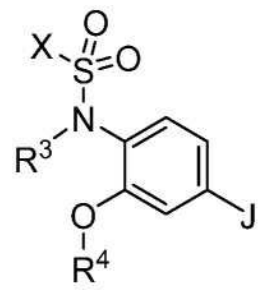
[0176] 일부 구현예에 있어서, X는 화학식 (I)에 도시된 황 원자로부터 6, 5, 4, 3 또는 2개 이하의 원자, 바람직하게는 3-6개의 원자만큼 연장되는 가장 긴 선형 사슬을 갖는 기이다. "가장 긴 선형 사슬"은 임의의 분지 또는 고리를 포함하지 않는 부착 지점으로부터의 원자 수를 의미한다. 예를 들어, X가 벤질인 경우, 가장 긴 선형 사슬은 메틸렌 탄소 원자, 4개의 고리 원자 및 벤질의 4-위치의 탄소에 부착된 수소 원자를 포함하여 6개의 원자이며, 여기서 X가 $-CH_2CF_3$인 경우, 가장 긴 선형 사슬은 3이다. 이들 예시적인 X-치환기 각각에서 가장 긴 선형 사슬은 하기 나타낸 부분 화학식에 번호 매겨져 있다:



[0177]

[0178] **Y 및 Z**

[0179] 일부 구현예에 있어서, Y가 $-OR^4$인 경우, Z는 H이다. 이들 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ia)의 화합물로서 제공될 수 있으며:

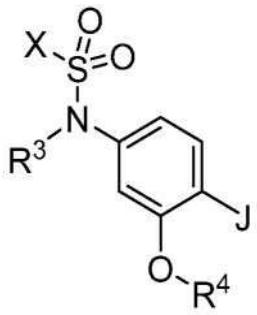


[0180]

[0181] (Ia)

[0182] 여기서 J, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 X는 화학식 (I) 또는 이의 임의의 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0183] 일부 구현예에 있어서, Z가 $-OR^4$인 경우, Y는 H이다. 이들 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ib)의 화합물로서 제공될 수 있으며:



[0184]

[0185] (Ib)

[0186] 여기서 J, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 X는 화학식 (I) 또는 이의 임의의 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0187] 일부 구현예에 있어서, Y가 $-R^4$일 때, Z는 H이다.

[0188] 일부 구현예에 있어서, Z가 $-R^4$일 때, Y는 H이다.

[0189] R^4

[0190] 일부 구현예에 있어서, R^4는 C_{1-6}알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬사이클로알킬, C_{1-6}알킬아릴 및 C_{1-6}알킬헤테로사이클릴로부터 선택되며,

[0191] 여기서 각각의 알킬(선택적인 치환기로 존재하는 경우 포함)은 할로, C_{1-4}알콕시, 하이드록시, 니트릴, 아미노, C_{1-4}알킬아미노, $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노, 아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0192] 각각의 아릴(선택적인 치환기로 존재하는 경우 포함)은 할로, 하이드록시, 니트릴, 아미노, C_{1-4}알킬아미노 및 $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노, C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알콕시, 아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0193] 각각의 사이클로알킬(선택적인 치환기로 존재하는 경우 포함)은 할로, 하이드록시, 니트릴, 아미노, C_{1-4}알킬아미노 및 $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노, C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알콕시, 아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0194] 각각의 헤테로사이클릴(선택적인 치환기로 존재하는 경우 포함)은 할로, 하이드록시, 니트릴, 아미노, C_{1-4}알킬아미노 및 $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노, C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0195] 일부 구현예에 있어서, R^4는 C_{1-6}알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬사이클로알킬, C_{1-6}알킬아릴, C_{1-6}알킬헤테로사이클릴, C_{3-10}사이클로알킬아릴, C_{3-10}사이클로알킬헤테로사이클릴, C_{3-10}사이클로알킬C_{3-10}사이클로알킬, 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴-아릴, 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴-C_{3-10}사이클로알킬 및 3-6 원 비-방향족 헤테로사이클릴-3-10원 헤테로사이클릴로부터 선택되며 여기서 각각 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴은 할로, 하이드록시, 니트릴, 아미노, C_{1-4}알킬아미노 및 $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노, C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로C_{1-4}알

킬 및 할로C_{1-4}알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0196] 일부 구현예에 있어서, R^4는 C_{1-6}알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 $-(CH_2)_mR^9$로부터 선택되고,

[0197] R^9는 C_{3-10}사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 그리고

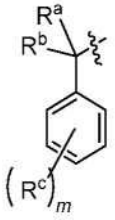
[0198] m은 1 내지 6으로부터 선택되는 정수이고;

[0199] 여기서 각각의 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴은 할로, C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로C_{1-4}알킬 및 할로C_{1-4}알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0200] 일부 구현예에 있어서, R^4는 C_{1-4}알킬, 사이클로알킬, 할로아릴, $-C_{1-2}$알킬아릴, $-C_{1-2}$알킬아릴할로, $-C_{1-2}$알킬C_{3-6}사이클로알킬, $-C_{1-2}$알킬헤테로사이클릴, $-C_{1-2}$알킬아릴C_1알킬할로, $-C_{1-2}$알킬아릴할로C_1알킬, $-C_{1-2}$알킬아르알킬할로, $-C_{1-2}$알킬아릴할로알콕시, 사이클로알킬아릴, 사이클로알킬헤테로사이클릴, 사이클로알킬사이클로알킬, 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴-아릴, 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴사이클로알킬 및 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴-3-10원 헤테로사이클릴로부터 선택되고

[0201] 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴 및 알콕실은 할로, 하이드록시, 니트릴, 아미노, C_{1-4}알킬아미노 및 $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노, C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알콕시 및 아실로부터 선택되는 기로 선택적으로 치환된다.

[0202] 일부 구현예에 있어서, R^4는 선택적으로 치환된 C_1알킬C_6아릴이다. 일부 구현예에 있어서, C_1알킬 모이어티는 치환된다. 일부 구현예에 있어서, 아릴 모이어티는 치환된다. 일부 구현예에 있어서, C_1알킬C_6아릴 모이어티는 하기 부분 화학식으로 표시될 수 있으며:

[0203] 

[0204] 여기서

[0205] R^a 및 R^b는 H, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬하이드록시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬니트릴, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아미노 및 선택적으로 치환된 $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0206] R^a 및 R^b는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬 또는 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0207] R^c는 할로 및 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬로부터 선택되고; 그리고

[0208] m은 0, 1 또는 2이다.

[0209] 일부 구현예에 있어서, R^a 및 R^b는 H, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬하이드록시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬니트릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아미노 및 선택적으로 치환된 $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노로부터 독립적으로 선택된다. R^a 및/또는 R^b가 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아미노일 때, C_{1-4}알킬 또는 아미노 모이어티는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0210] 일부 구현예에 있어서, R^a 및 R^b는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 사이클로프로필, 선택적으로 치환된 사이클로부틸, 선택적으로 치환된 사이클로펜틸, 선택적으로 치환된 사이클로헥실, 선택적으로 치환된 옥세탄 및 선택적으로 치환된 아제티딘으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬 또는 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0211] 일부 구현예에 있어서, R^a 및 R^b는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 바람직하게는 O 및 N으로부터 선택되는 1 또는 2개, 바람직하게는 1개의 헤테로원자를 포함하는 3-6원 비-방향족 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0212] 일부 구현예에 있어서, R^5는 H, C_{1-6}알킬, C_{3-8}사이클로알킬 및 아릴로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, R^5는 H 및 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, R^5는 H 및 선택적으로 치환된 아릴로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, R^5는 H, 선택적으로 치환된 메틸 및 선택적으로 치환된 페닐로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, R^5는 H이다.

[0213] 일부 구현예에 있어서, *m*은 0 또는 1이다.

[0214] 일부 구현예에 있어서, *m*은 1 또는 2이다.

[0215] 일부 구현예에 있어서, 적어도 하나의 R^c는 벤질 탄소 원자에 대해 파라 위치에 있다.

[0216] 일부 구현예에 있어서, R^c는 메틸, 플루오로 및 클로로로부터 선택된다.

[0217] 일부 구현예에 있어서, R^a는 H 및 메틸로부터 선택되고, R^b는 H이다.

[0218] 일부 구현예에 있어서, R^a 및 R^b는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로프로필이다.

[0219] 일부 구현예에 있어서, R^4는 부분 구조(A)를 가지며:

[0220] 

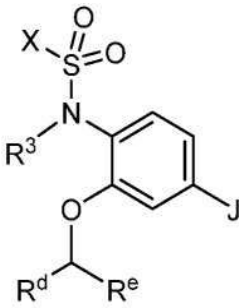
[0221] (A)

[0222] 여기서

[0223] R^d는 H, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시C_{1-4}알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬하이드록시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬니트릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아미노 및 선택적으로 치환된 $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬사이클로알킬로부터 선택되고;

[0224] R^e는 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 C_{1-5}알킬아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-5}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 및 선택적으로 치환된 C_{1-5}알킬C_{3-10}사이클로알킬로부터 선택된다.

[0225] 이들 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물로서 제공될 수 있으며:



[0226] (IV)

[0227] 여기서 X, R^3, R^d, R^e, 및 J는 본원의 임의의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0228] 일부 구현예에 있어서, R^d는 메틸이다.

[0229] 일부 구현예에 있어서, R^e는 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 C_{1-5}알킬아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 및 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬C_{3-10}사이클로알킬로부터 선택된다.

[0230] 일부 구현예에 있어서, R^e는 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된다.

[0231] 일부 구현예에 있어서, R^e는 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0232] 일부 구현예에 있어서, R^d는 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬사이클로알킬로부터 선택된다. R^d 및 R^e가 동일한 기가 아닌 이러한 구현예에 있어서, 부분 구조 (A)는 R^d 및 R^e가 부착된 탄소에 카이랄 중심을 함유할 수 있다. 따라서, R^d 및 R^e가 부착된 탄소 원자는 거울상이성질체적으로 풍부할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 예를 들어, R^e가 입체화학적 지정(stereochemical assignment)에 대한 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 규칙에서 R^d보다 더 높은 순위를 갖는 경우, R^d 및 R^e가 부착된 탄소 원자는 (S) 입체이성질체로서 풍부하다. 일부 구현예에 있어서, 예를 들어, R^e가 입체화학적 지정에 대한 칸-인골드-프렐로그 규칙에서 R^d보다 더 낮은 순위를 갖는 경우, R^d 및 R^e가 부착된 탄소 원자는 (R) 입체이성질체로서 풍부하다. 일부 구현예에 있어서, R^d는 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬로부터 선택되고, R^d 및 R^e가 부착된 탄소 원자는 (S) 입체이성질체가 풍부하다.

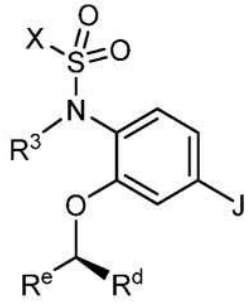
[0233] 일부 구현예에 있어서, 부분 구조 (A)는 부분 구조 (A1)에 나타낸 입체화학적 배열을 가질 수 있으며:

[0234] 

[0235] (A1)

[0236] 여기서 R^e는 입체화학적 지정에 대한 칸-인골드-프렐로그 규칙에서 R^d보다 더 높은 순위를 갖는다. 본 발명자들은 놀랍게도 이 위치에서 이러한 배열을 갖는 화합물이 다른 배열(들)을 갖는 화합물보다 더 큰 MLKL 활성을 보유한다는 것을 발견하였다. 일부 경우에 있어서, R^e가 입체화학적 지정에 대한 칸-인골드-프렐로그 규칙에서 R^d보다 더 높은 순위를 갖는 경우 MLKL 활성은 다른 상응하는 입체이성질체보다 2배 이상 활성일 수 있으며, 일부 구현예에 있어서, MLKL 억제에 대해 다른 상응하는 입체이성질체(들)보다 적어도 약 5배 또는 약 10배 더 활성일 수 있다.

[0237] 일부 구현예에 있어서, 화합물은 화학식 (S)의 화합물로서 제공되며:

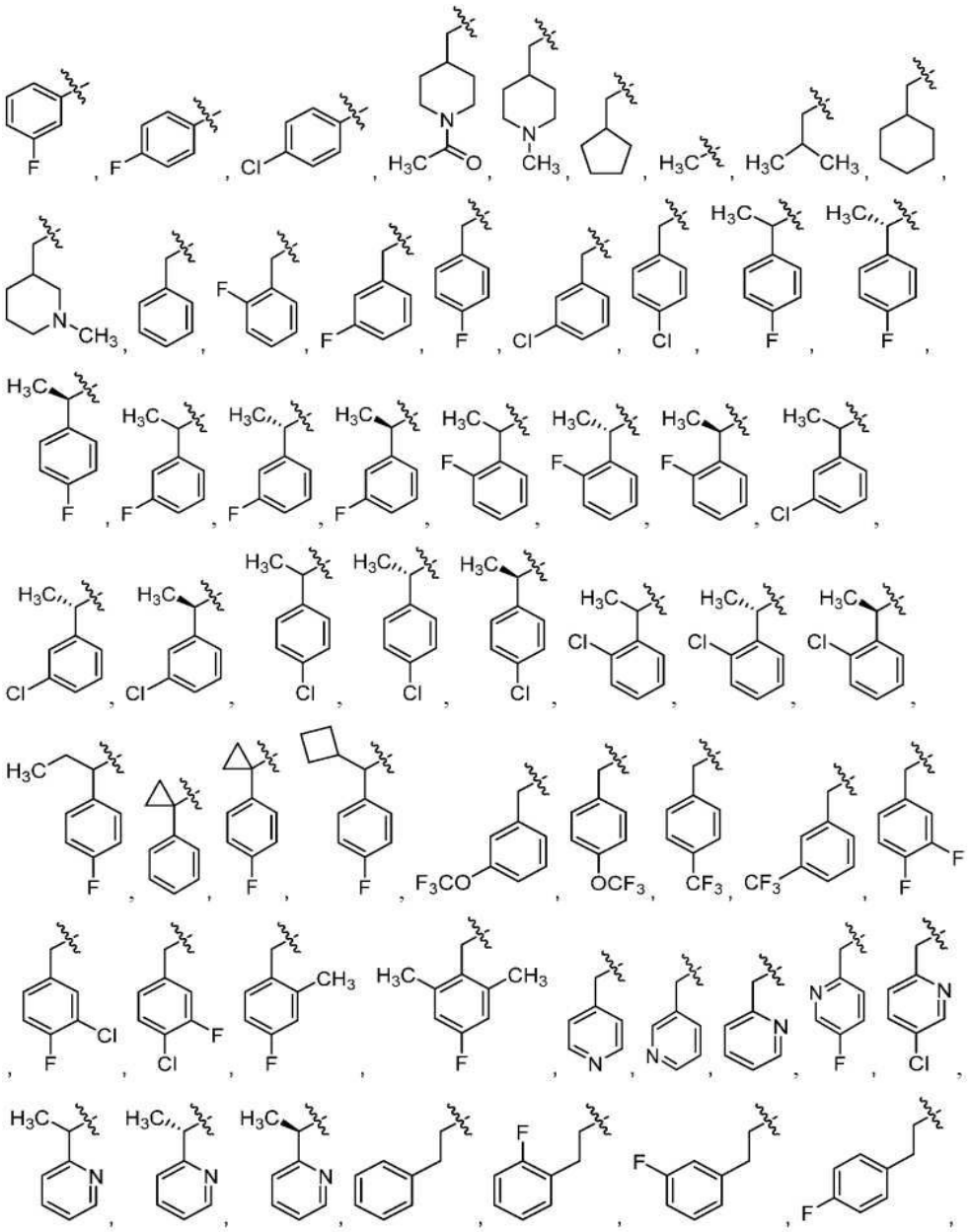


[0238]

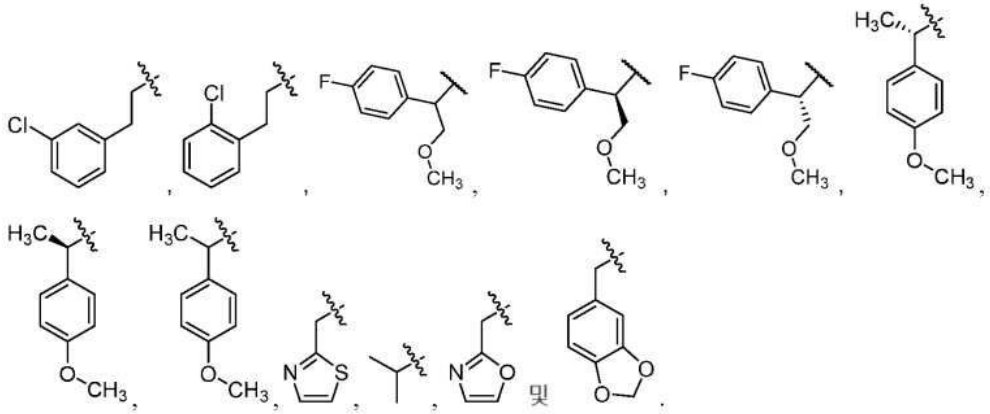
[0239] (S)

[0240] 여기서 X, J 및 R^3은 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고 R^e 및 R^d는 부분 화학식 (A)에 대해 정의된 바와 같다.

[0241] 일부 구현예에 있어서, R^4는 하기 기 중 임의의 하나로부터 선택된다:

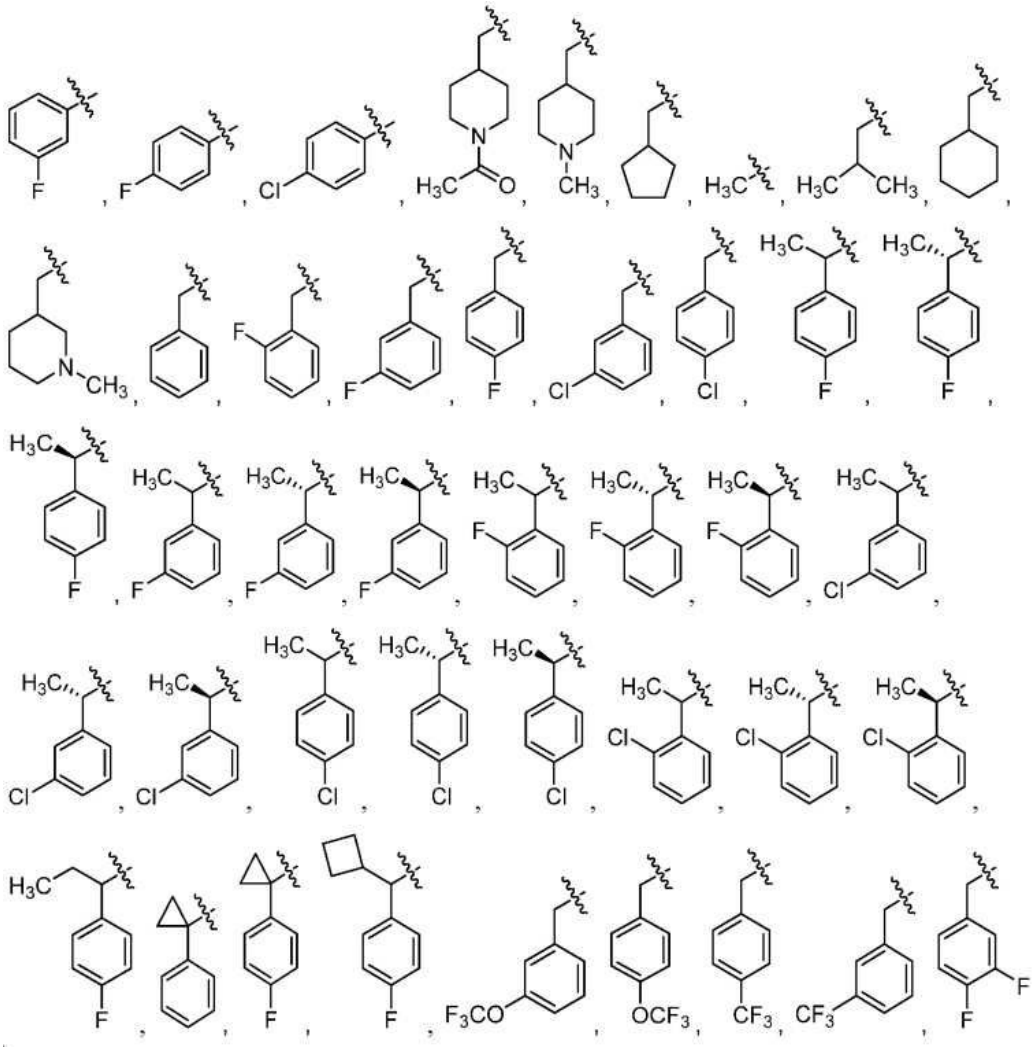


[0242]

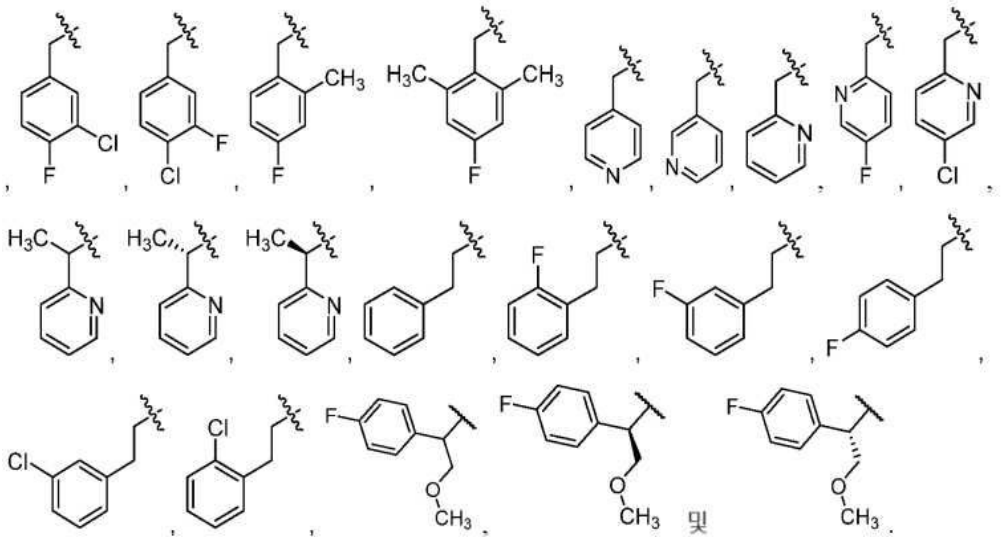


[0243]

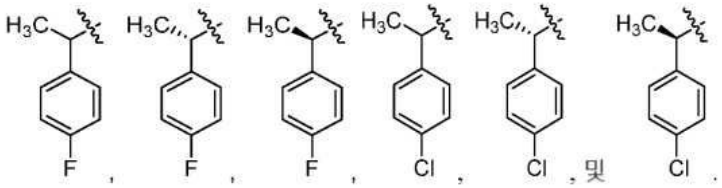
[0244] 일부 구현예에 있어서, R^4는 하기 기 중 임의의 하나로부터 선택된다:



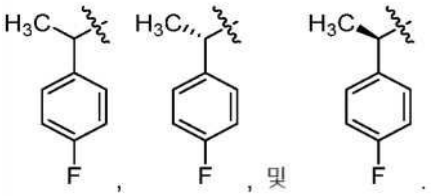
[0245]

[0246] 

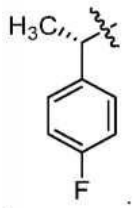
[0247] 일부 구현예에 있어서, R^4는 하기 기 중 임의의 하나로부터 선택된다:

[0248] 

[0249] 일부 구현예에 있어서, R^4는 하기 기 중 임의의 하나로부터 선택된다:

[0250] 

[0251] 일부 구현예에 있어서, R^4는 하기이다:

[0252] 

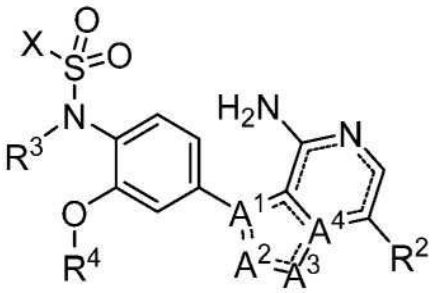
[0253] **R^1 및 R^3**

[0254] 일부 구현예에 있어서, R^1 및 R^3은 H이다. 일부 구현예에 있어서, R^3은 H이고 R^1은 H, 메틸 및 이소프로필, 바람직하게는 메틸로부터 선택된다.

[0255] 일부 구현예에 있어서, R^1은 H, 메틸 및 이소프로필로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, R^1은 메틸이다.

[0256] **J1**

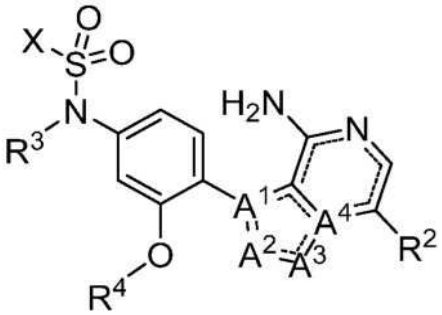
[0257] 일부 구현예에 있어서, J는 J1이다. 이들 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물로서 제공될 수 있으며



[0258] (II)

[0259] 여기서 X, R^2, R^3, R^4, A^1, A^2, A^3 및 A^4는 화학식 (I) 또는 이의 임의의 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

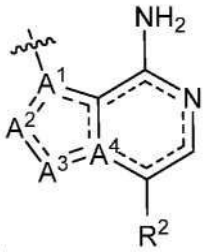
[0260] J가 J1인 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 또한 화학식 (IIe)의 화합물로서 제공될 수 있으며



[0261] (IIe)

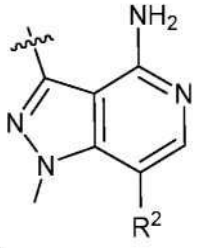
[0262] 여기서 X, R^2, R^3, R^4, A^1, A^2, A^3 및 A^4는 화학식 (I) 또는 이의 임의의 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0263] 하기에 나타낸 바와 같은, J1 구조(및 다른 화학식 내의 동등한 구조)는 공액 융합 방향족 고리 시스템을 나타낸다:



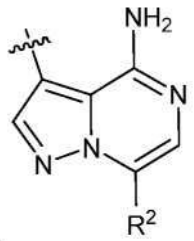
[0264] .

[0265] 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, J1은 하기 치환 패턴을 가질 수 있다.



[0266] .

[0267] 유사하게, 다른 구현예에 있어서, J1은 하기 치환 패턴을 가질 수 있다:

[0268] 

[0269] J가 J1인 화합물에서, A^1, A^2, A^3 및 A^4 중 적어도 하나는 N, NR^1, O 및 S로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, A^3은 N, NR^1, O 및 S로부터 선택된다.

[0270] 일부 구현예에 있어서, A^1은 C 또는 N이다.

[0271] 일부 구현예에 있어서, A^1은 C이다.

[0272] 일부 구현예에 있어서, A^2는 N 및 CH로부터 선택된다.

[0273] 일부 구현예에 있어서, A^4는 C 및 N으로부터 선택된다.

[0274] 일부 구현예에 있어서, A^1, A^2, A^3 및 A^4는 하기 구현예로부터 선택된다:

[0275]

번호	A^1	A^2	A^3	A^4
1	C	CH	O	C
2	C	N	NMe	C
3	C	CH	N	N
4	C	N	N^{i}Pr	C
5	C	N	CH	N
6	C	N	S	C
7	C	CH	S	C
8	N	CH	N	C

[0276] 일부 구현예에 있어서, 구현예 번호 1-4 중 임의의 하나가 바람직하다.

[0277] 일부 구현예에 있어서, 구현예 번호 2가 바람직하다.

[0278] R^2

[0279] 일부 구현예에 있어서, R^2는 하기로부터 선택된다:

[0280] (i) H

[0281] (ii) 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아미도,

[0282] (iii) 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아릴,

[0283] (iv) 선택적으로 치환된 C_{2-4}알키닐,

[0284] (v) 선택적으로 치환된 아릴,

[0285] (vi) 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴.

[0286] 일부 구현예에 있어서, R^2는 하기로부터 선택된다:

[0287] (i) 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아미도,

[0288] (ii) 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아릴,

[0289] (iii) 선택적으로 치환된 C_{2-4}알키닐,

[0290] (iv) 선택적으로 치환된 아릴,

[0291] (v) 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴.

[0292] 일부 구현예에 있어서, R^2는 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬-$N(R^{11})_2$, -$N(R^{11})_2$, 선택적으로 치환된 (C_{1-6}알킬)$_2$아미노, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 할로헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 할로C_{1-6}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아실헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬-OH, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬할로, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아릴로부터 선택되는 하나 이상의 기(들)(바람직하게는 1-3개의 기)로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{11}은 H, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬 및 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬할로로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R^{11}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 3-8원 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0293] 일부 구현예에 있어서, R^2는 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬-$N(R^{11})_2$, -$N(R^{11})_2$, 선택적으로 치환된 (C_{1-6}알킬)$_2$아미노, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 할로헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 할로C_{1-6}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아실헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬-OH, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬할로, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아릴로부터 선택되는 하나 이상의 기(들)로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이며, 여기서 각각의 R^{11}은 H, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬 및 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬할로로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R^{11}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 3-8원 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0294] 일부 구현예에 있어서, R^2는 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬-OH, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬할로, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아릴로부터 선택되는 하나 이상의 기(들)로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이다.

[0295] 일부 구현예에 있어서, R^2는 H이다.

[0296] 일부 구현예에 있어서, R^2는 시아노이다.

[0297] 일부 구현예에 있어서, R^2는 H 또는 시아노이다.

[0298] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아미도 또는 선택적으로 치환된 C_{2-4}알키닐이다.

[0299] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴로부터 선택된다.

[0300] 일부 구현예에 있어서, R^2는 하기로부터 선택된다:

[0301] (i) 선택적으로 치환된 아릴,

[0302] (ii) 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적

으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬-OH, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬할로, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아릴로부터 선택되는 하나 이상의 기(들)로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴.

[0303] 일부 구현예에 있어서, R^2는 피라졸릴, 피리딜, 테트라하이드로피리딜, 이속사졸릴(isozazolyl), 피리미디닐, 피페리디닐 및 테트라하이드로피라닐로부터 선택되는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이며,

[0304] 여기서 5원 또는 6원 헤테로사이클릴은 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬-$N(R^{11})_2$, -$N(R^{11})_2$, 선택적으로 치환된 $(C_{1-6}$알킬$)_2$아미노, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 할로헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 할로C_{1-6}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아실헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬-OH, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬할로, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아릴로부터 선택되는 하나 이상의 기(들)로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^{11}은 H, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬 및 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬할로로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R^{11}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 3-8원 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0305] 일부 구현예에 있어서, R^2는 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬아미도, 선택적으로 치환된 C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 할로C_{1-6}알킬C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬-OH 및 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬할로로부터 선택되는 하나 이상의 치환기(들)로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬아미도는 -C_{1-6}알킬C(O)NR'R''에 의해 제공되며, 여기서 R' 및 R''는 H 및 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 이들 선택적인 치환기 중 임의의 헤테로사이클릴기는 4-7원 헤테로사이클릴(비방향족 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴기 포함)일 수 있다.

[0306] 일부 구현예에 있어서, R^2는 본원에 기재된 R^2의 임의의 선택적인 치환기(들) 중 1, 2 또는 3개로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이다.

[0307] 일부 구현예에 있어서, R^2는 메틸, 메톡시, 메톡시에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, tert-부틸, 2-하이드록시에틸, 디메틸아미노, 사이클로펜틸, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, N-메틸-피페리디닐, 테트라하이드로피라닐 및 N-메틸-피페라지닐-2-에틸로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 기, 바람직하게는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이다.

[0308] 일부 구현예에 있어서, R^2는 4-피리딜, 3-피리딜, 4-피페리디닐, 1,4-피페라지닐, 4-테트라하이드로피라닐, 2*H*,4*H*,5*H*-3-피페리디닐, 3,4-피라졸릴, 3*H*,5*H*,6*H*-4-테트라하이드로피라닐, 2,4-피리미디닐 및 3,4-이속사졸릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이다.

[0309] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 피라졸릴, 바람직하게는 치환된 피라졸릴, 보다 바람직하게는 일치환된 피라졸릴이다. 바람직하게는 일치환된 피라졸릴은 N에서 치환된다.

[0310] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬할로, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬헤테로사이클릴 및 선택적으로 치환된 할로C_{1-6}알킬헤테로사이클릴로부터 선택되는 하나 이상의 기(들)로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이다. 이러한 구현예에 있어서, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴은 바람직하게는 피라졸릴, 피리딜, 테트라하이드로피리딜, 이속사졸릴, 피리미디닐, 피페리디닐 및 테트라하이드로피라닐로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 피라졸릴, 가장 바람직하게는 N-치환된-피라졸릴이다.

[0311] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬할로, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬헤테로사이클릴 및 선택적으로 치환된 할로C_{1-6}알킬헤테로사이클릴로부터 선택되는 하나 이상의 기(들)로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이며;

[0312] 여기서 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬할로, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬헤테로사이클릴 및 선택적으로 치환된 할로C_{1-6}알킬헤테로사이클릴은 C_{1-4}알킬 및 C_{3-4}사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환기(들)로 선택적으로 치환된다. 이러한 구현예에 있어서, 5원 또는 6원 헤테로사이클릴은 바람직하게는 피라졸릴, 피리딜, 테트라하이드로피리딜, 이속사졸릴, 피리미디닐, 피페리디닐 및 테트라하이드로피라닐로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 피라졸릴, 가장 바람직하게는 N-치환된-피라졸릴이다.

[0313] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 6원 비-방향족 헤테로사이클릴이다.

[0314] 일부 구현예에 있어서, R^2는 적어도 1개의 질소 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^2는 적어도 1개의 산소 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^2는 적어도 1개의 질소 및 적어도 1개의 산소 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^2는 2개의 질소 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이다.

[0315] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 융합 헤테로사이클릴이다.

[0316] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이다.

[0317] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 피리딜이다.

[0318] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 이속사졸릴이다.

[0319] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 모르폴리닐이다.

[0320] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 피리미디닐이다.

[0321] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 피롤릴이다.

[0322] 일부 구현예에 있어서, R^2는 바람직하게는 메틸 치환을 포함하는, 선택적으로 치환된 1,3-디하이드로-2*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-온이다.

[0323] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 1-메틸인돌리닐-2-온이다.

[0324] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 1-메틸-1H-인다졸릴이다.

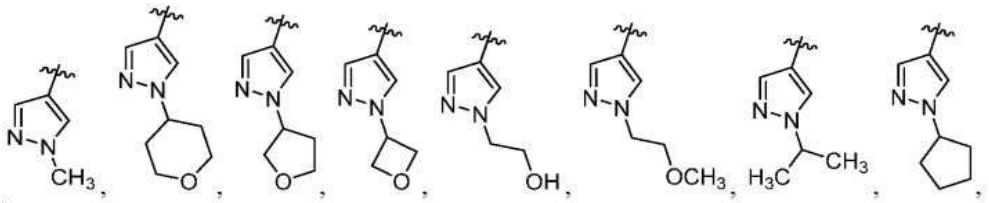
[0325] 일부 구현예에 있어서, R^2는 하기 미량의 동위원소 중 하나 이상으로 풍부하다: ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N 및/또는 ^{17}O, 바람직하게는 ^{2}H.

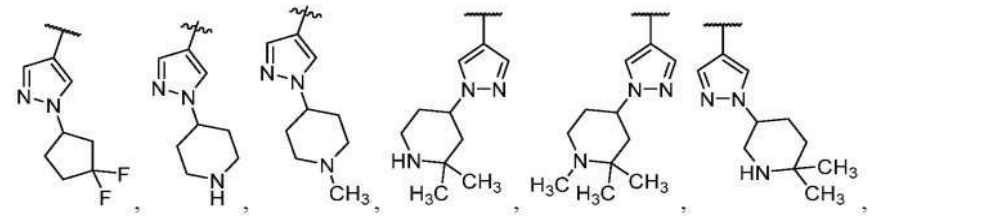
[0326] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 C_{2-4}알키닐이다. C_{2-4}알키닐은 선택적으로 치환된 C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 할로C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $(C_{1-6}$알킬$)_{1-3}C_{3-8}$사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 할로헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 $(C_{1-6}$알킬$)_{1-3}$헤테로사이클릴 및 선택적으로 치환된 $(C_{1-6}$알킬할로$)_{1-3}$헤테로사이클릴로부터 선택되는 하나 이상의 기(바람직하게는 1개의 기)로 선택적으로 치환될 수 있다.

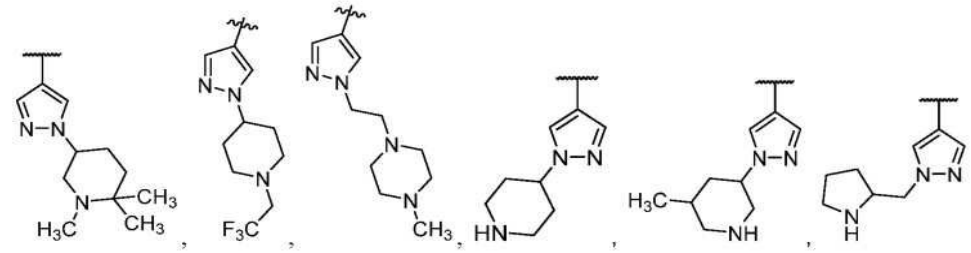
[0327] 일부 구현예에 있어서, R^2는 선택적으로 치환된 C_{2-4}알키닐이다. C_{2-4}알키닐은 선택적으로 치환된 C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 할로C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $(C_{1-6}$알킬$)_{1-3}C_{3-8}$사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 할로헤테로사이클릴 및 선택적으로 치환된 $(C_{1-6}$알킬$)_{1-3}$헤

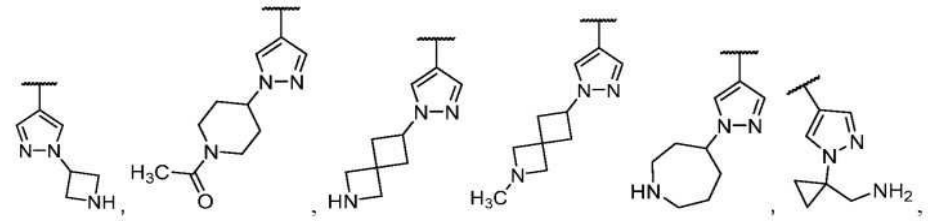
테로사이클릴로부터 선택되는 하나 이상의 기(바람직하게는 1개의 기)로 선택적으로 치환될 수 있다.

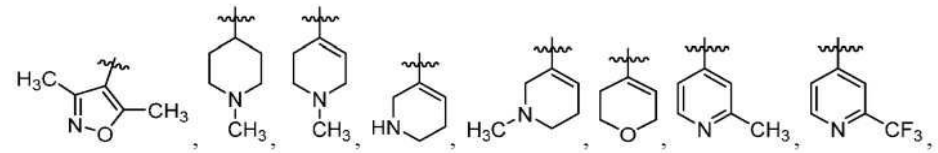
[0328] 일부 구현예에 있어서, R^2는 하기로부터 선택된다: H, 시아노, 메틸, 3-피리딜, 4-피리딜, 벤질,

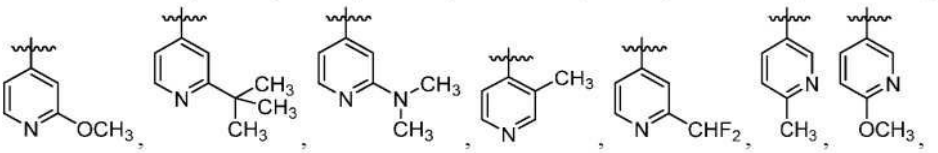
[0329] 

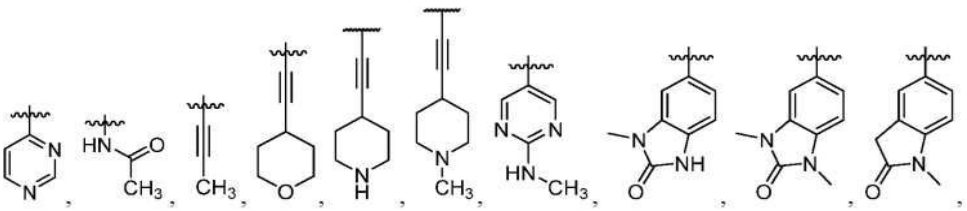


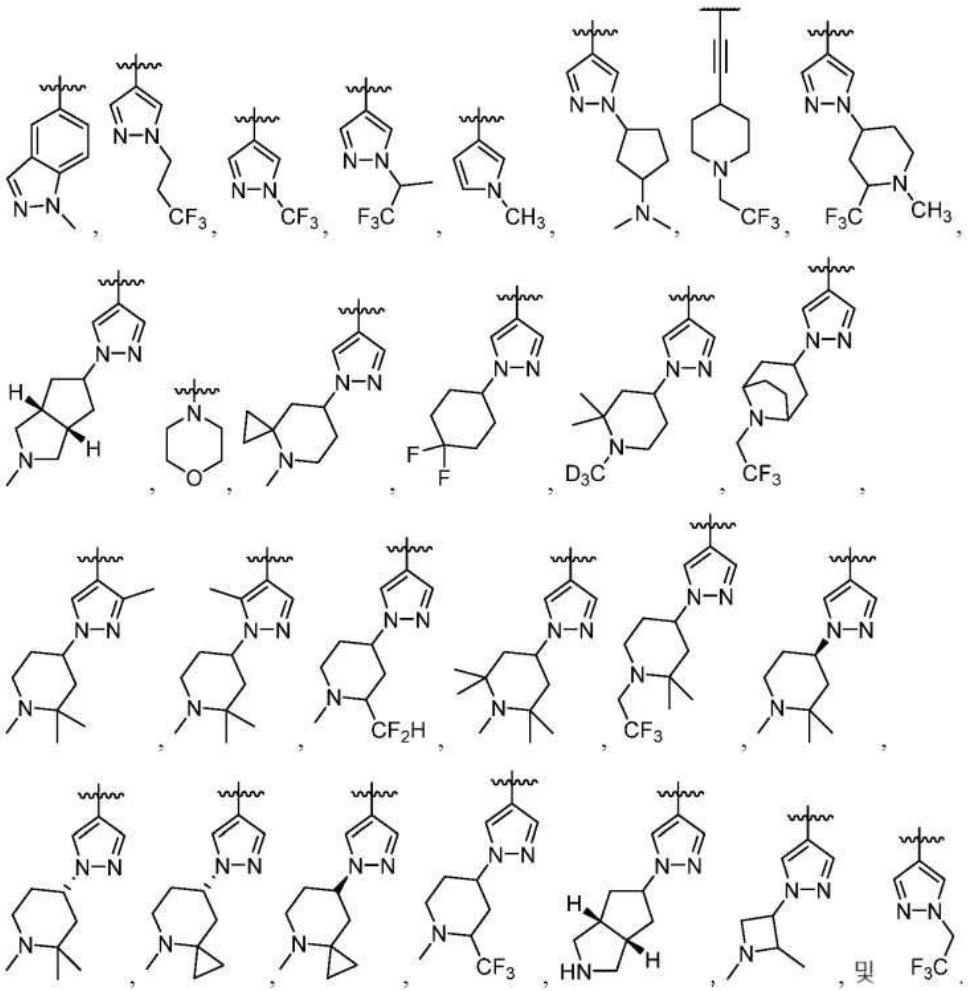






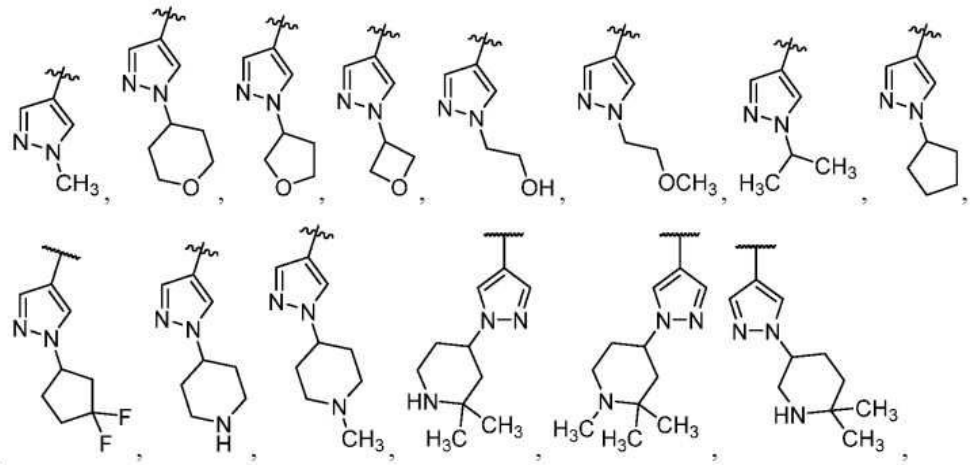


[0330] 

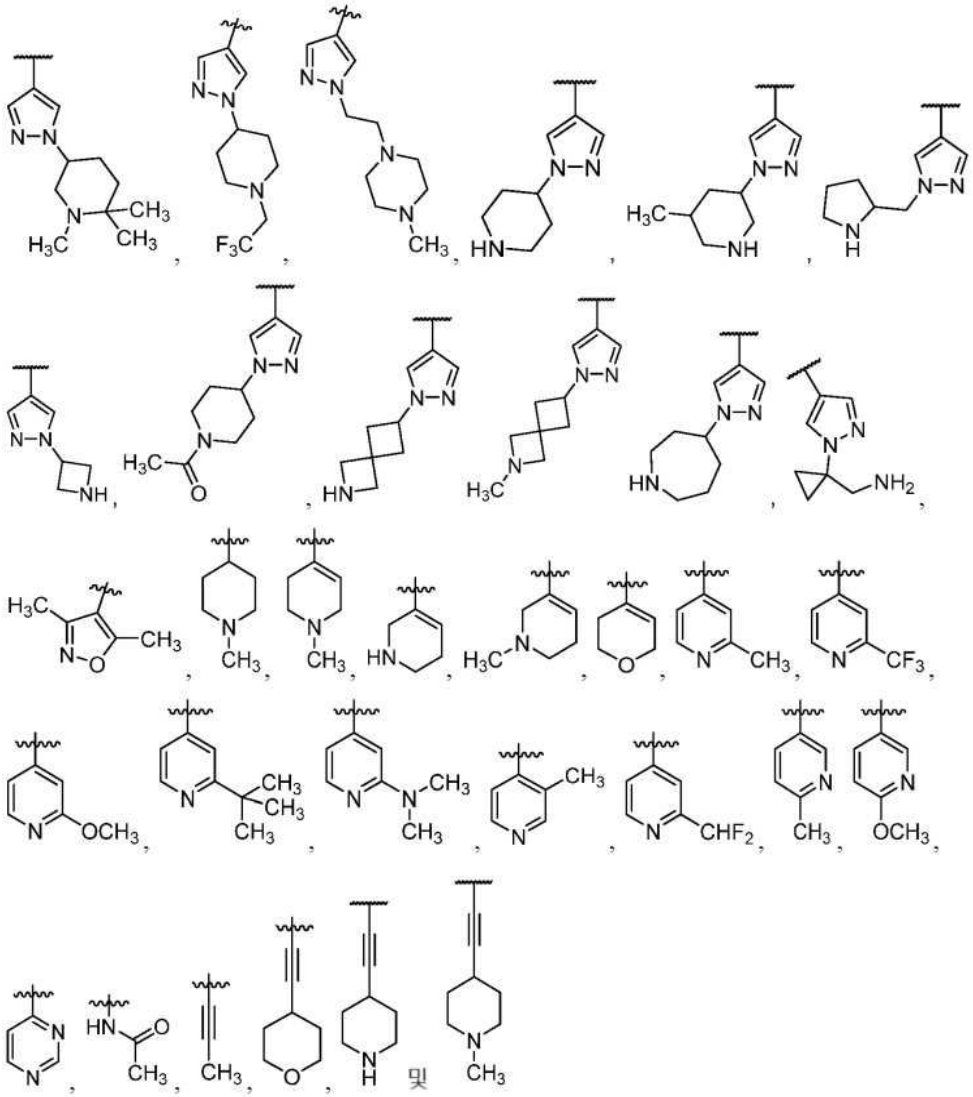


[0331]

[0332] 일부 구현예에 있어서, R^2는 하기로부터 선택된다: H, 메틸, 3-피리딜, 4-피리딜, 벤질,



[0333]



[0334]

[0335] 일부 구현예에 있어서, R^2는 염기성 모이어티(예컨대, 선택적으로 치환된 사이클릭 아민을 포함하는 선택적으로 치환된 아민)를 포함한다.

[0336] 일부 구현예에 있어서, R^2는 질소-함유 헤테로사이클릴을 포함하고 이들 사이클릭 아민의 질소 원자는 C_{1-6}알킬 및 치환된 케톤(예컨대, 아실)으로부터 선택되는 기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0337] 일부 구현예에 있어서, R^2는 하기 부분 화학식으로 표시되며:

[0338] $-G-(R^{10})_w$

[0339] 여기서

[0340] G는 하기로부터 선택되고:

[0341] (i) C_{1-4}알킬아미도,

[0342] (ii) C_{1-4}알킬아릴,

[0343] (iii) C_{2-4}알키닐,

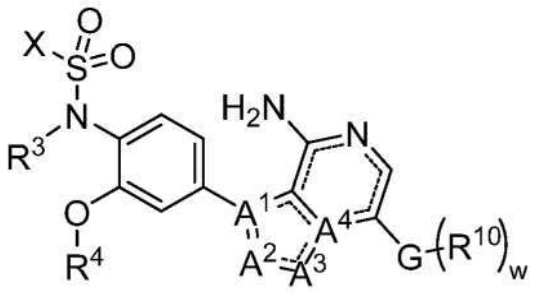
[0344] (iv) 아릴,

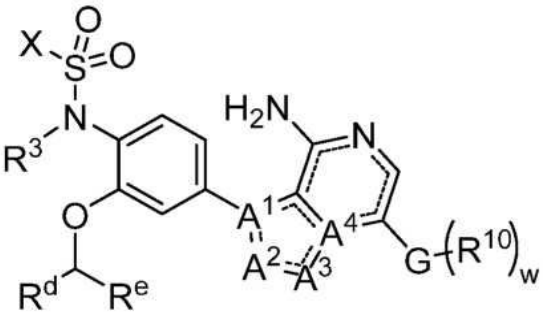
[0345] (v) 5원 또는 6원 헤테로사이클릴

[0346] 각각의 R^{10}은 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬-OH, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬할로, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬C_{3-8}사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬아릴로부터 독립적으로 선택되고: 그리고

[0347] w는 0-3의 정수이다.

[0348] 따라서, 일부 구현예에 있어서, 화합물은 화학식 (IIA) 또는 (IIB)의 화합물로서 제공되며:

[0349]  (IIA), 또는

[0350]  (IIB)

[0351] 여기서 A^1, A^2, A^3, A^4, R^3, R^4, R^d, R^e, G, w 및 R^{10}은 본원에 정의된 바와 같다.

[0352] 일부 구현예에 있어서, G는 C_{2-4}알키닐이다. 일부 구현예에 있어서, G는 에티닐이고 w는 1이다.

[0353] 일부 구현예에 있어서, G는 6원 헤테로사이클릴이다. 이러한 구현예에 있어서, G는 6원 비-방향족 헤테로사이클릴 또는 6원 헤테로아릴일 수 있다. 이러한 구현예에 있어서, 각각의 R^{10}은 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬할로 및 선택적으로 치환된 $(C_{1-6}$알킬$)_2$아민으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 전형적으로, 이들 구현예에 있어서, w는 1이다.

[0354] 일부 구현예에 있어서, G는 N 및 O로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하는 6원 비-방향족 헤테로사이클릴이다. 헤테로원자가 N인 경우, R^{10}은 바람직하게는 N 고리 원자에 결합된다.

[0355] 일부 구현예에 있어서, G는 5원 헤테로사이클릴이다. 이들 구현예에 있어서, G는 5원 비-방향족 헤테로사이클릴 또는 5원 헤테로아릴일 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 5원 헤테로사이클릴은 N 및 O로부터 선택되는 헤테로원자(들)를 포함할 수 있다.

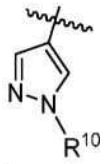
[0356] 일부 구현예에 있어서, G는 적어도 1개의 산소 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, G는 적어도 1개의 질소 및 적어도 1개의 산소 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, G는 2개의 질소 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이다.

[0357] 일부 구현예에 있어서, G는 선택적으로 치환된 융합 헤테로사이클릴이다

[0358] 일부 구현예에 있어서, G는 모르폴리닐, 피리미디닐, 피롤릴, 1,3-디하이드로-2*H*-벤조[*d*]이미다졸-2-온, 1-메틸인돌리닐-2-온, 1-메틸-1H-인다졸릴, 피라졸릴 및 이속사졸릴로부터 선택된다.

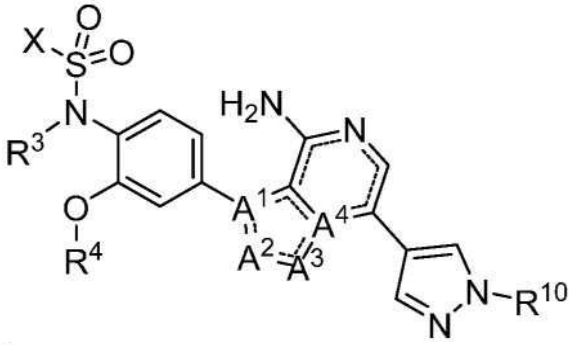
[0359] 일부 구현예에 있어서, G는 피라졸릴 및 이속사졸릴로부터 선택된다.

[0360] 일부 구현예에 있어서, G는 피라졸릴이다. 이들 구현예에 있어서, R^{10}은 질소 고리 원자에 결합될 수 있다. 이들 구현예에 있어서, R^{2}는 하기 부분 화학식으로 표시될 수 있다:

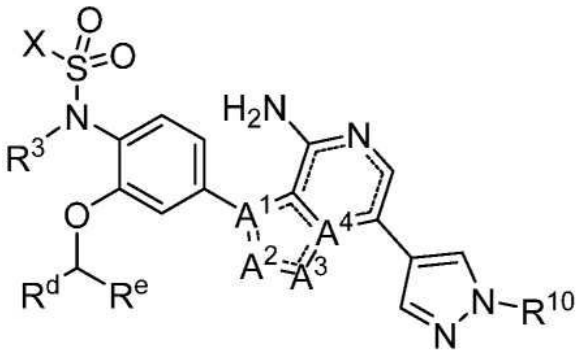


[0361] .

[0362] 이들 구현예에 있어서, 화합물은 화학식 (IIC) 또는 (IID)의 화합물로서 제공될 수 있으며:



[0363] (IIC), 또는



[0364] (IID)

[0365] 여기서 A^{1}, A^{2}, A^{3}, A^{4}, R^{3}, R^{4}, R^{d}, R^{e} 및 R^{10}은 본원에 정의된 바와 같다.

[0366] 일부 구현예에 있어서, R^{10}은 C_{1-6}알킬, 헤테로사이클릴, C_{1-6}알킬-OH, C_{1-6}알킬-NH_2, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, C_{3-8}사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 헤테로사이클릴 및 C_{3-8}사이클로알킬은 C_{1-6}알킬, 할로C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}알킬-OH, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, 할로, C_{1-6}알킬-NH_2, C_{1-6}알킬케톤(예를 들어, 아실) 및 -NH_2로부터 선택되는 하나 이상의 기(바람직하게는 1-3개의 기, 가장 바람직하게는 1개의 기)로 추가로 치환될 수 있다.

[0367] 일부 구현예에 있어서, R^{10}은 C_{1-6}알킬, 할로C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}알킬-OH, C_{1-6}알콕시C_{1-6}알킬, 할로, C_{1-6}알킬-NH_2, C_{1-6}알킬케톤(예를 들어, 아실) 및 -NH_2로부터 선택되는 하나 이상의 기(바람직하게는 1-3개의 기, 가장 바람직하게는 1개의 기)로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 알킬헤테로사이클릴이다.

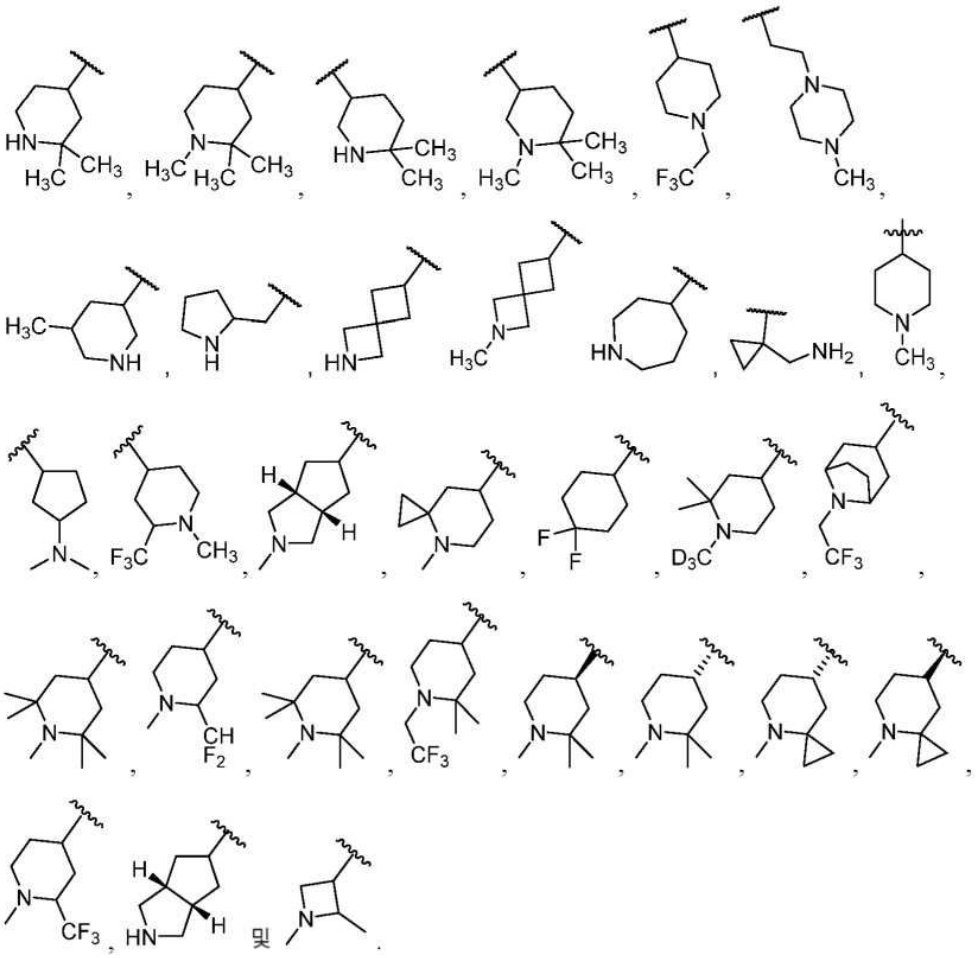
[0368] R^{10}이 헤테로사이클릴 모이어티를 포함하는 기인 경우, 헤테로사이클릴은 바람직하게는 N 및 O로부터 선택되는 1개의 헤테로원자, 바람직하게는 N을 포함하는 4-8원 헤테로사이클릴일 수 있다.

[0369] 일부 구현예에 있어서, R^{10}은 선택적으로 치환된 스피로사이클릭 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 융합 헤테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 가교 헤테로사이클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^{10}은 선택적으로 치환된 스피로사이클릭 헤테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 가교 헤테로사이클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다. 스피로사이클릭, 융합 및 가교 헤테

로사이클릴기의 바람직한 선택적인 치환기는 C_{1-6}알킬 및 할로C_{1-6}알킬을 포함한다.

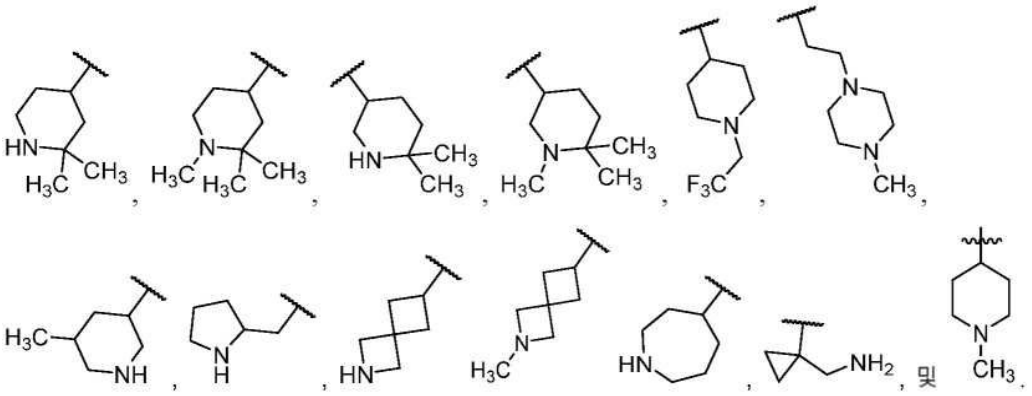
[0370] 일부 구현예에 있어서, R^{10}은 하기 미량의 동위원소 중 하나 이상으로 풍부하다: ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N 및/또는 ^{17}O, 바람직하게는 ^{2}H.

[0371] 일부 구현예에 있어서, R^{10}은 하기로부터 선택된다: 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, tert-부틸, 페닐, 아실, 디메틸아미노, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 옥세타닐, 하이드록시에틸, 메톡시에틸, 이소프로필, 사이클로펜틸, 디플루오로사이클로펜틸(difluorocyclopenyl), 피페리디닐, N-메틸피페리디닐, N-아세틸피페리딘, 아제티디닐,



[0372]

[0373] 일부 구현예에 있어서, R^{10}은 하기로부터 선택된다: 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, tert-부틸, 페닐, 아실, 디메틸아미노, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 옥세타닐, 하이드록시에틸, 메톡시에틸, 이소프로필, 사이클로펜틸, 디플루오로사이클로펜틸, 피페리디닐, N-메틸피페리디닐, N-아세틸피페리딘, 아제티디닐,



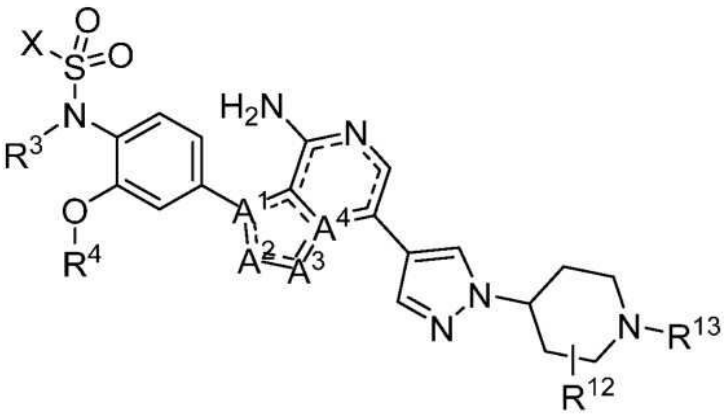
[0374]

[0375] 일부 구현예에 있어서, R^{10}은 C_{3-8}사이클로알킬, 아릴 및 4-8원 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 이들 각각은 C_{1-4}알킬, C_{1-4}알킬-OH, C_{1-4}알킬-NR'R''로부터 선택되는 1-3개의 기로 선택적으로 치환되고, 여기서 R' 및 R''는 H 및 C_{1-4}알킬, 할로C_{1-4}알킬, 할로, C_{1-4}알콕시, 및 C_{1-4}알콕시C_{1-4}알킬로부터 독립적으로 선택된다.

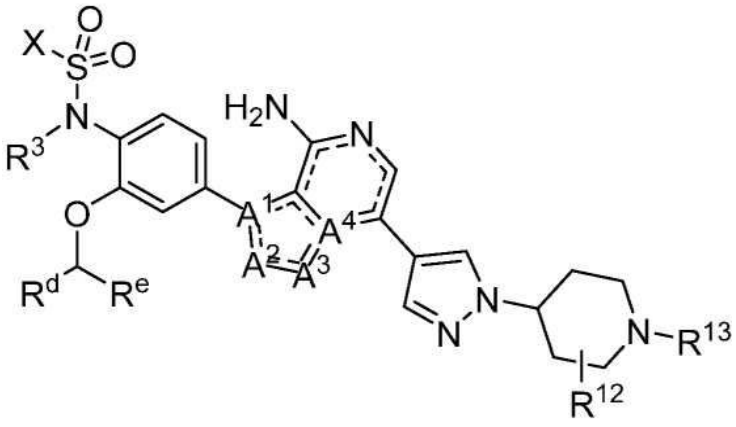
[0376] 일부 구현예에 있어서, w는 0 또는 1이다.

[0377] 일부 구현예에 있어서, w는 0, 1 및 3으로부터 선택된다.

[0378] 이들 구현예에 있어서, 화합물은 화학식 (IIF) 또는 (IIG)의 화합물로서 제공될 수 있으며:



[0379] (IIF); 또는



[0380] (IIG)

[0381] 여기서 A^1, A^2, A^3, A^4, R^3, R^4, R^d 및 R^e는 본원에 정의된 바와 같고;

[0382] R^{12}는 H, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알키닐, C_{3-8}사이클로알킬, 하이드록실, 옥소, C_{1-6}알콕시, 아릴옥시, C_{1-6}알콕시아릴, 할로, C_{1-6}알킬할로, C_{1-6}알콕시할로 및 아미노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기이고; 그리고

[0383] R^{13}은 H, C_{1-6}알킬 및 할로C_{1-6}알킬로부터 선택된다.

[0384] 일부 구현예에 있어서, R^{12}는 H, C_{1-6}알킬 및 C_{3-8}사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기이다.

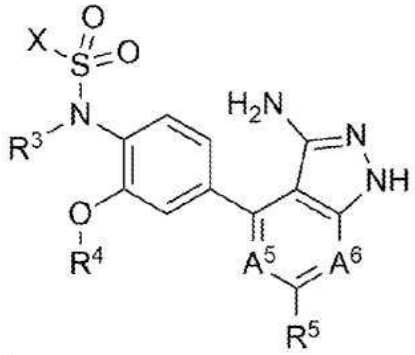
일부 구현예에 있어서, R^{12}는 H, C_{1-3}알킬 및 C_{3-4}사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기이고; 바람직하게는 C_1알킬 및 C_3사이클로알킬이다.

[0385] 일부 구현예에 있어서, R^{12}는 피페리딜 질소에 대한 알파 탄소를 치환한다.

[0386] 일부 구현예에 있어서, R^{13}은 H, C_{1-3}알킬 및 할로C_{1-3}알킬로부터 선택되고; 바람직하게는 C_{1-3}알킬; 보다 바람직하게는 C_1알킬이다.

[0387] J2

[0388] 일부 구현예에 있어서, J는 J2이다. 이들 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물로서 제공될 수 있으며



[0389] (III)

[0390] 여기서 X, R^3, R^4, R^5, A^5 및 A^6은 화학식 (I) 및 본원에 기재된 이의 임의의 구현예에 대해 정의된 바와 같다.

[0391] 일부 구현예에 있어서, A^5는 CH이다.

[0392] 일부 구현예에 있어서, A^5는 N이다.

[0393] 일부 구현예에 있어서, A^6은 N이다.

[0394] 일부 구현예에 있어서, A^6은 CR^2이다.

[0395] 일부 구현예에 있어서, A^5는 N이고 A^6은 N이다.

[0396] 일부 구현예에 있어서, A^5는 CH이고 A^6은 N이다.

[0397] 일부 구현예에 있어서, A^5는 N이고 A^6은 CR^2이다.

[0398] 일부 구현예에 있어서, A^5 및 A^6 중 적어도 하나는 N이다.

[0399] 일부 구현예에 있어서, R^5는 H이다.

[0400] 일부 구현예에 있어서, 화합물은 본원에 기재된 화합물 1-173으로부터 선택된다.

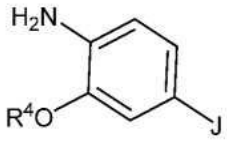
[0401] 일부 구현예에 있어서, 화합물은 본원에 기재된 화합물 1-125로부터 선택된다.

[0402] 일부 구현예에 있어서, 화합물은 본원에 기재된 화합물 113, 116, 145, 154, 155, 170 및 171로부터 선택된다.

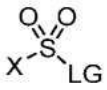
[0403] 전형적으로, 본 발명의 화합물은 기술분야에 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0404] 또 다른 측면에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물을 제조하는 프로세스 또한 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 프로세스는 하기 4단계 중 임의의 것을 포함한다:

[0405] · 화학식 (V)의 화합물과 화학식 (VI)의 화합물을 반응시키는 단계



V



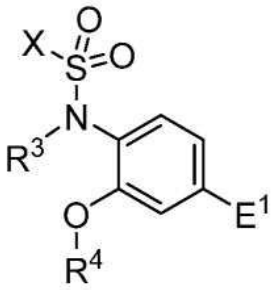
VI

[0406]

[0407] 여기서 X, J 및 R^4는 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같고

[0408] LG는 할로와 같은, 이탈기이다. 이탈기는 화학식 (V)의 화합물의 유리 아닐린 질소와 적절한 조건 하에서 반응할 수 있는 친전자체로서 화학식 (VI)의 화합물의 설포닐 모이어티를 활성화할 수 있는 임의의 것일 수 있다.

[0409] · 화학식 (VII)의 화합물과 화학식 (VIII)의 화합물을 반응시키는 단계



VII



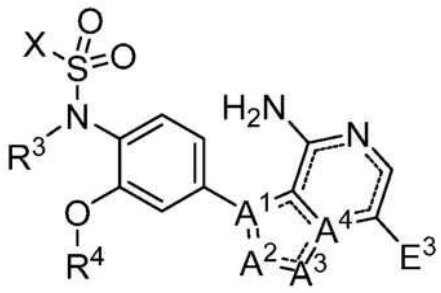
VIII

[0410]

[0411] 여기서 X, R^3, R^4 및 J는 화학식 (I) 또는 이의 임의의 구현예에 대해 정의된 바와 같고;

[0412] E^1 및 E^2는 팔라듐 촉매화된 교차-커플링 반응을 유도하는 데 적합한 친전자성 쌍이다. 일부 구현예에 있어서, E^1 및 E^2는 할로, 보론산, 보론산 에스테르 및 트리플레이트, 또는 이들 모이어티 중 임의의 것, 예컨대, 하이드록실, 혼합된 무수물, 테트라플루오로페닐 에테르 등으로 전환될 수 있는 기로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, E^1은 할로이고, E^2는 보론산, 보론산 에스테르 및 트리플레이트로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, E^2는 할로이고, E^1은 보론산, 보론산 에스테르 및 트리플레이트로부터 선택된다;

[0413] · 화학식 (IX)의 화합물을 화학식 (X)의 화합물과 반응시키는 단계



IX



X

[0414]

[0415] 여기서 X, R^2, R^3, R^4, A^1, A^2, A^3 및 A^4는 화학식 (I) 또는 이의 임의의 구현예에 대해 정의된 바와 같고;

[0416] E^3 및 E^4는 팔라듐 촉매화된 교차-커플링 반응을 유도하는 데 적합한 친전자성 쌍이다. 일부 구현예에 있어서, E^3 및 E^4는 할로, 보론산, 보론산 에스테르 및 트리플레이트, 또는 이들 모이어티 중 임의의 것, 예컨대, 하이드록

실, 혼합된 무수물, 테트라플루오로페닐 에테르 등으로 전환될 수 있는 기로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, E^3는 할로이고, E^4는 보론산, 보론산 에스테르 및 트리플레이트로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, E^4는 할로이고, E^3은 보론산, 보론산 에스테르 및 트리플레이트로부터 선택된다;

[0417] · 화학식 (I)의 화합물을 이의 염 중 하나로 전환시키는 단계.

[0418] 상기 프로세스의 일부 구현예에 있어서, 화학식 (V)-(X)의 화합물의 반응성 모이어티는 적절한 보호기로 작용기화된다.

[0419] 이들 단계의 구현예는 하기 일반적인 스킴에 나타나 있다.

[0420] 이들 각각의 단계를 수행하기 위한 특정 시약 및 조건은 각각의 반응 파트너에 대해 선택되는 특정 치환기에 따라 달라질 것이다. 통상의 기술자는 이들 시약 및 조건을 결정 및/또는 최적화하는 방법을 용이하게 인식할 것이다. 유사하게, 출발 물질이 상업적으로 이용가능하지 않은 경우, 통상의 기술자는 이전에 기재된 기술 및 반응을 기반으로 그 제조를 설계하고 시행할 수 있을 것이다. 이들 단계의 구현예는 본원에 기재된 특정 화합물을 참조하여 실시예에 제공된다.

[0421] **방법**

[0422] 또 다른 측면에 있어서, 치료학적 유효량의 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 세포자멸괴사를 억제하는 방법이 제공된다.

[0423] 이론에 구애됨이 없이, 본 발명의 화합물은 혼합 계통 키나아제 도메인-유사(MLKL) 단백질의 슈도키나아제 도메인의 ATP-결합 부위에 결합함으로써 세포자멸괴사를 치료하는 것으로 생각된다.

[0424] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "유효량"은, 예를 들어, 연구자 또는 임상의가 추구하는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어낼 약물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다. 또한, 용어 "치료학적 유효량"은, 이러한 양을 투여받지 않은 상응하는 대상체와 비교하여, 질환, 장애, 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방, 또는 완화, 또는 질환 또는 장애의 진행 속도 감소를 야기하는 임의의 양을 의미한다. 이 용어는 또한 정상적인 생리학적 기능을 향상시키는 데 효과적인 양을 그 범위 내에 포함한다.

[0425] 본 개시내용의 일 구현예에 있어서, 화학식 (I)에 따른 화합물의 투여는 MLKL의 형태학적 변화를 억제한다. 또 다른 구현예에 있어서, MLKL의 형태학적 변화는 MLKL의 4-헬릭스 번들(4HB; four-helix bundle) 도메인의 방출을 수반한다. 또 다른 구현예에 있어서, 화합물의 투여는 MLKL의 올리고머화를 억제한다. 또 다른 구현예에 있어서, 화합물의 투여는 MLKL의 세포 막으로의 전위(translocation)를 억제한다. 추가 구현예에 있어서, 화합물의 투여는 MLKL의 형태학적 변화를 억제하고, MLKL의 올리고머화를 억제하고 MLKL의 세포 막으로의 전위를 억제한다.

[0426] 본 개시내용의 일부 화합물은 다양한 종에서 MLKL에 결합하여 세포자멸괴사를 억제할 수 있는 것으로 예상된다.

[0427] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "슈도키나아제 도메인"은 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, 촉매적으로 불활성이거나 촉매적으로 결함이 있는 키나아제 도메인을 함유하는 단백질을 의미한다. "슈도키나아제 도메인"은 종종 "단백질 키나아제-유사 도메인"으로 지칭되는데, 이는 이들 도메인에 포스포릴 전달을 촉매하는 것으로 공지된 보존된 잔기가 결여되기 때문이다. 통상의 기술자에게 슈도키나아제 도메인은 주로 촉매작용 비의존적 단백질-상호작용 모듈로서 기능할 것으로 예측되나, 몇몇 슈도키나아제 도메인은 예상치 못한 촉매적 기능에 기인한다는 것이 이해될 것이다. 따라서, 본 개시내용에서 용어 "슈도키나아제 도메인"은 키나아제 활성이 결여된 "슈도키나아제 도메인" 및 약한 키나아제 활성을 보유하는 "슈도키나아제 도메인"을 포함한다.

[0428] 본원에 사용된 바와 같이, 통상의 기술가 이해하는 바와 같은 용어 "ATP-결합 부위"는 표적 단백질에 대한 ATP의 부착을 촉진하는 단백질 서브유닛의 특정 서열을 의미한다. ATP 결합 부위는 ATP가 포획되고 ADP로 가수분해되어 단백질 형상을 변화시키고/시키거나 효소를 촉매적으로 활성화함으로써 단백질이 작동하는 데 활용되는 에너지를 방출하는 단백질 미세-환경이다. 슈도키나아제 도메인에서, "ATP-결합 부위"는 종종 "슈도활성 부위"로서 지칭된다. 용어 "ATP-결합 부위"는 또한 "뉴클레오티드-결합 부위"로도 지칭될 수 있는데, 이는 이 부위에서의 결합이 ATP 이외의 뉴클레오티드의 결합을 포함하기 때문이다. 통상의 기술자는 용어 "뉴클레오티드"가 임의의 뉴클레오티드를 포함한다는 것을 이해할 것이다. 예시적인 뉴클레오티드는 AMP, ADP, ATP, AMPPNP, GTP, CTP 및 UTP를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0429] 본원에 기재된 바와 같은, 세포자멸괴사의 억제는 세포자멸괴사의 완전 억제 및 부분 억제를 모두 포함한다. 일 구현예에 있어서, 세포자멸괴사의 억제는 완전 억제이다. 또 다른 구현예에 있어서, 세포자멸괴사의 억제는 부분 억제이다.

[0430] MLKL의 슈도키나아제 도메인의 ATP-결합 부위에 대한 화합물의 결합은 효과기 키나아제에 의한 MLKL의 인산화를 억제할 수 있거나 MLKL의 슈도키나아제 도메인의 ATP-결합 부위에 대한 화합물의 결합은 효과기 키나아제에 의한 MLKL의 인산화를 억제하지 않을 수 있다. 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은, MLKL 단백질의 슈도키나아제 도메인의 ATP-결합 부위에 결합하는 화합물이 효과기 키나아제에 의한 MLKL의 인산화를 억제하지 않고 세포자멸괴사를 억제할 수 있음을 입증한다. 일 구현예에 있어서, MLKL의 슈도키나아제 도메인의 ATP-결합 부위에 대한 화합물의 결합은 효과기 키나아제에 의한 MLKL의 인산화를 억제하지 않는다. 또 다른 구현예에 있어서, MLKL의 슈도키나아제 도메인의 ATP-결합 부위에 대한 화합물의 결합은 효과기 키나아제에 의한 MLKL의 인산화를 억제한다.

[0431] RIP1, RIP3 및 MLKL은 세포자멸괴사 경로에 관여하는 세 가지 단백질이다. 세포자멸괴사 자극 시(예를 들어, 적합한 세포주 상에서 TNF, SMAC 모방체(mimetic) 및 QVD-OPh의 조합 사용), RIP1은 자가-인산화되어 RIP3과 회합되고, 이는 결국 자가-인산화된다. 활성화된 RIP3은 MLKL을 인산화하여 세포자멸괴사 활성을 유발하는 추정 형태학적 변화를 야기한다(Murphy, Immunity, 39, pp 443 - 453, 2013). MLKL은 RIP1 및 RIP3의 다운스트림에서 작용하므로, 세포자멸괴사의 주요 효과기로 이해된다. 본 발명의 화합물은 MLKL에 결합하여 이러한 형태학적 변화 또는 활성화 시 임의의 다른 주요 사건을 차단할 수 있다.

[0432] 본 발명의 화합물은 MLKL에 대해 선택적일 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 RIP1보다 MLKL에 대해 선택적이다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 RIP3보다 MLKL에 대해 선택적이다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 RIP1 및 RIP3보다 MLKL에 대해 선택적이다. 선택적인 화합물은 RIP1 및/또는 RIP3과 비교하여 MLKL에 대해 5배, 10배, 50배, 100배, 500배, 1000배 또는 그 이상의 선택성을 가질 수 있다. 전형적으로, 관련 단백질(즉, MLKL과 RIP1 및 RIP3 중 어느 하나 또는 둘 모두)에 결합하는 각각의 개별 화합물에 대한 K_D 값을 비교함으로써 상대적 선택성이 평가될 수 있다. 적합한 검정 조건은 하기 실시예에 기재되어 있다. MLKL에 대해 선택적인 화합물은 RIP1 및/또는 RIP3 기능 상실과 연관된 바람직하지 않은 부작용을 회피할 수 있다.

[0433] 또 다른 측면에 있어서, 대상체의 세포자멸괴사의 억제를 위한 약제의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물의 용도가 제공된다.

[0434] 또 다른 측면에 있어서, 대상체의 세포자멸괴사의 억제를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물을 포함하는 조성물의 용도가 제공된다.

[0435] 또 다른 측면에 있어서, 세포자멸괴사를 억제하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물의 용도가 제공된다.

[0436] 또 다른 측면에 있어서, 세포자멸괴사를 억제하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물을 포함하는 조성물의 용도가 제공된다.

[0437] 또 다른 측면에 있어서, 세포자멸괴사를 억제하는 데 사용하기 위한 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물이 제공된다.

[0438] 또 다른 측면에 있어서, 세포자멸괴사를 억제하는 데 사용하기 위한 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 조성물은 약제학적 조성물이다.

[0439] 또 다른 측면에 있어서, 세포자멸괴사를 억제하는 데 사용되는 경우 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물이 제공된다.

[0440] 또 다른 측면에 있어서, 세포자멸괴사를 억제하는데 사용되는 경우 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0441] 또 다른 측면에 있어서, 세포를 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하는, MLKL을 억제하는 방법이 제공된다.

[0442] 화학식 (I)의 화합물의 염은 바람직하게는 약제학적으로 허용가능하지만, 예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 또는 대상체에 대한 투여를 필요로 하지 않는 방법에서 중간체로서 유용할 수 있으므로 비-약제학적으로 허용가능한 염 또한 본 개시내용의 범위 내에 속한다는 것이 인식될 것이다.

[0443] 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 이의 임의의 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물, 또는 대상체에게 투여 시 (직접적으로 또는 간접적으로) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 활성 대사산물 또는 잔류물을 제공할 수 있고 전형적으로 대상체에게 해롭지 않은 임의의 기타 화합물을 기재하는 데 사용될 수 있다.

[0444] 적합한 약제학적으로 허용가능한 염은 염산, 황산, 인산, 질산, 탄산, 붕산, 설팜산, 및 브롬화수소산과 같은 약제학적으로 허용가능한 무기산의 염, 또는 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 타르타르산, 말레산, 하이드록시말레산, 푸마르산, 말산, 시트르산, 락트산, 뮤신, 글루콘산, 벤조산, 숙신산, 옥살산, 페닐아세트산, 메탄설폰산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 살리실산, 설파닐산, 아스파르트산, 글루탐산, 에데트산, 스테아르산, 팔미트산, 올레산, 라우르산, 판토텐산, 탄닌산, 아스코르브산 및 발레르산과 같은 약제학적으로 허용가능한 유기산의 염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0445] 염기 염은 소듐, 포타슘, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 아연, 암모늄과 같은 약제학적으로 허용가능한 양이온으로 형성된 것들, 트리에틸아민으로부터 형성된 염과 같은 알킬암모늄, 에탄올아민으로 형성된 것들과 같은 알콕시암모늄 및 에틸렌디아민, 콜린 또는 아르기닌, 리신 또는 히스티딘과 같은 아미노산으로 형성된 염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용가능한 염의 유형 및 이의 형성에 대한 일반적인 정보는 통상의 기술자에게 공지되어 있으며 "*Handbook of Pharmaceutical salts*" P.H.Stahl, C.G.Wermuth, 1st edition, 2002, Wiley-VCH와 같은 일반적인 텍스트에 기재된 바와 같다.

[0446] 고체인 화합물의 경우, 통상의 기술자는 본 발명의 화합물, 제제 및 염이 상이한 결정질 또는 다형성 형태로 존재할 수 있으며, 이들 모두가 본 발명 및 명시된 화학식의 범위 내에 있는 것으로 의도된다는 것을 이해할 것이다.

[0447] 본 발명은 무수 결정질 형태, 수화물, 용매화물 및 혼합된 용매화물을 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 모든 결정질 형태를 포함한다. 이들 결정질 형태 중 임의의 것이 다형성을 나타내는 경우, 모든 다형체는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0448] 화학식 (I)는, 적용가능한 경우, 화합물의 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 형태도 포괄하도록 의도된다. 따라서, 화학식 (I)는 수화 또는 용매화된 형태뿐만 아니라 비-수화 및 비-용매화된 형태도 포함하여, 나타낸 구조를 갖는 화합물을 포함한다.

[0449] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 호변이성질체, N-옥사이드, 다형체 또는 전구약물은 용매화물의 형태로 제공될 수 있다. 용매화물은 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 함유하며, 비-공유 결합에 의해 또는 결정 격자의 기공을 점유함으로써 결정 격자의 일부를 형성하는 용매화물과 함께 약제학적으로 허용가능한 용매, 예컨대, 물, 알코올, 예컨대, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로필 알코올, DMSO, 아세토니트릴, 디메틸 포름아미드(DMF), 아세트산 등을 이용하는 결정화의 프로세스 동안 형성될 수 있다. 용매가 물인 경우 수화물이 형성되고, 용매가 알코올인 경우 알코올레이트가 형성된다. 본 발명의 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 프로세스 동안 편리하게 제조되거나 형성될 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본 발명의 목적상 비용매화된 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0450] 염기성 질소-함유기는 C_{1-6}알킬 할라이드, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디메틸 및 디에틸 설페이트와 같은 디알킬 설페이트; 등과 같은 제제로 4차화될 수 있다.

[0451] 질소 함유기는 또한 산화되어 N-옥사이드를 형성할 수도 있다.

[0452] 결정질 고체를 형성하는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 호변이성질체, N-옥사이드, 용매화물 및/또는 전구약물은 다형성을 나타낼 수 있다. 화합물, 염, 호변이성질체, N-옥사이드, 용매화물 및/또는 전구약물의 모든 다형성 형태는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0453] 화학식 (I)의 화합물은 호변이성(tautomerism)을 나타낼 수 있다. 호변이성질체는 전형적으로 평형 상태 내에

존재하는 상호교환가능한 두 가지 형태의 분자이다. 화학식 (I)의 화합물의 임의의 호변이성질체는 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0454] 화학식 (I)의 화합물은 하나 이상의 입체중심을 함유할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 모든 입체이성질체는 본 발명의 범위 내에 있다. 입체이성질체는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 기하 이성질체(*E* 및 *Z* 올레핀 형태 및 *시스* 및 *트랜스* 치환 패턴) 및 회전장애이성질체를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 화합물은 임의의 입체중심에서 화학식 (I)의 화합물의 입체이성질체적으로 풍부한 형태이다. 화합물은 하나의 입체이성질체가 다른 것보다 적어도 약 60, 70, 80, 90, 95, 98 또는 99% 풍부할 수 있다.

[0455] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 호변이성질체, 용매화물, N-옥사이드, 및/또는 입체이성질체는 화합물에 존재하는 원자의 동위원소 중 하나 이상으로 동위원소적으로 풍부할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 하기 미량의 동위원소 중 하나 이상으로 풍부할 수 있다: ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N 및/또는 ^{17}O, 바람직하게는 ^{2}H. 동위원소는 그 존재비(abundance)가 그것의 자연적 존재비를 초과할 때 풍부한 것으로 간주될 수 있다.

[0456] "전구약물"은 본원에 제공된 화합물의 구조적 요건을 완전히 만족시키지 못할 수 있지만, 대상체 또는 환자에게 투여한 후, 생체내에서 변형되어 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물을 생성하는 화합물이다. 예를 들어, 전구약물은 본원에 제공된 바와 같은 화합물의 아실화된 유도체일 수 있다. 전구약물은 하이드록시, 카르복시, 아민 또는 설프하이드릴기가 포유동물 대상체에게 투여될 때 절단되어 각각, 유리 하이드록시, 카르복시, 아미노, 또는 설프하이드릴기를 형성하는 임의의 기에 결합된 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 본원에 제공된 화합물 내의 알코올 및 아민 작용기의 아세테이트, 포르메이트, 포스페이트 및 벤조에이트 유도체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본원에 제공된 화합물의 전구약물은 변형이 생체내에서 절단되어 모 화합물을 생성하는 방식으로 화합물에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다.

[0457] 전구약물은 아미노산 잔기, 또는 2개 이상(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개)의 아미노산 잔기의 폴리펩티드 사슬이 화학식 (I)의 화합물의 유리 아미노 및 아미도기에 공유 접합된 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는 통상적으로 세 글자 기호로 지정되는 20개의 자연 발생 아미노산을 포함하고 또한 4-하이드록시프롤린, 하이드록시리신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르블린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 설폰을 포함한다. 전구약물은 또한 카르보네이트, 카르바메이트, 아미드 및 알킬 에스테르가 카르보닐 탄소 전구약물 측쇄를 통해 상기 화학식 (I)의 치환기에 공유 결합된 화합물도 포함한다.

[0458] 약제학적 조성물은, 예를 들어, 경구, 직장, 비강, 질, 국소(경피, 협측, 안구 및 설하 포함), 비경구(피하, 복강내, 피내, 혈관내(예를 들어, 정맥내) , 근육내, 척추, 두개내, 척추강내, 안구내, 안구주위, 안와내, 활액막내(intrasynovial) 및 복강내 주사, 수조내 주사뿐만 아니라 임의의 기타 유사한 주사 또는 주입 기술 포함), 흡입, 통기법(insufflation), 주입 또는 이식 기술(예를 들어, 멸균된 주사용 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액)을 포함하는 임의의 적절한 투여 경로를 위해 화학식 (I)에 따른 화합물로부터 제형화될 수 있다.

[0459] 특정한 구현예에 있어서, 경구 사용 또는 비경구 사용에 적합한 형태의 조성물이 바람직하다. 적합한 경구 형태는, 예를 들어, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 유제, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르를 포함한다. 정맥내, 근육내, 피하, 또는 복강내 투여의 경우, 하나 이상의 화합물은 바람직하게는 수용자의 혈액과 등장성인 멸균 수용액과 조합될 수 있다. 이러한 제형은 소듐 클로라이드 또는 글리신과 같은 생리학적으로 적합한(physiologically compatible) 물질을 함유하고, 생리학적 조건과 적합한 완충 pH를 갖는 물에 고체 활성 성분을 용해시켜 수용액을 생성하고, 상기 용액을 무균화함으로써 제조될 수 있다. 제형은 밀봉된 앰플 또는 바이알과 같은 단위 또는 다회-용량 용기에 존재할 수 있다. 성분의 예는 Martindale - The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993), 및 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins에 기재되어 있다. 모든 방법은 활성 성분, 예를 들어, 화학식 (I)로 정의된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 약제학적 조성물은 활성 성분, 예를 들어, 화학식 (I)로 정의된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 긴밀하게 회합시킨 후, 필요한 경우, 생성물을 바람직한 제형으로 성형함으로써 제조된다. 약제학적 조성물에서 활성 목적 화합물은 바람직한 효과를 생성하기에 충분한 양으로 포함된다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제를 포함하는 약제를 투여하는 것을 포함한다.

[0460] 본 명세서의 맥락에서, 용어 "투여하는"과 "투여하다" 및 "투여"를 포함하는 해당 용어의 변형은 임의의 적절한 수단에 의해 유기체 또는 표면에 본 발명의 화합물 또는 조성물을 접촉시키거나, 적용하거나, 전달하거나 또는 제공하는 것을 포함한다.

[0461] 세포자멸괴사의 억제의 경우, 본 발명에 따른 생물학적 활성 화합물의 용량은 광범위한 범위 내에서 다양할 수 있으며 개별 요건에 따라 조정될 수 있다. 본 발명에 따른 활성 화합물은 일반적으로 치료학적 유효량으로 투여된다. 1일 용량은 단일 용량으로 투여되거나 복수의 용량으로 투여될 수 있다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 대상체 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다.

[0462] 그러나, 임의의 특정 대상체에 대한 특정 용량 수준은 이용된 특정 화합물의 활성, 대상체의 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로, 및 배설 속도, 약물 조합(즉, 대상체를 치료하기 위해 사용되는 기타 약물), 및 요법이 진행 중인 특정 장애의 중증도를 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 것이라는 것이 이해될 것이다. 이러한 치료는 필요할 때마다 담당 의사가 필요하다고 판단되는 기간 동안 투여될 수 있다. 통상의 기술자는 투여되는 화학식 (I)의 화합물의 투여 레지멘 또는 치료학적 유효량이 각각의 개인에 대해 최적화될 필요가 있음을 인식할 것이다.

[0463] 또한, 상이한 장애를 치료하기 위해 상이한 투여량이 필요할 수 있다는 것도 인식될 것이다. 제제의 유효량은 세포자멸괴사의 통계적으로 유의한 감소를 유발하는 양이다.

[0464] 시험관내 분석의 경우, 세포자멸괴사 억제는 본원에 정의된 생물학적 테스트에 기재된 바와 같이, TSQ-유도된 세포자멸괴사를 측정하는 데 사용되는 검정에 의해 결정될 수 있다.

[0465] 용어 "치료하는", "치료" 및 "요법"은 치유 요법, 예방(prophylactic) 요법 및 예방(preventative) 요법을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 따라서, 본 개시내용의 맥락에서 용어 "치료하는"은 세포자멸괴사 및/또는 연관된 질환 또는 이들의 증상의 중증도를 치유하거나, 개선하거나 또는 경감시키는 것을 포괄한다.

[0466] "예방하는" 또는 "예방"은 세포자멸괴사의 발생을 예방하거나 세포자멸괴사가 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여 이후에 발생하는 경우 이의 중증도를 경감시키는 것을 의미한다.

[0467] "대상체"는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 따라서, 인간 치료에 유용한 것 외에도, 본 발명의 화합물은 또한 반려 동물 및 농장 동물, 예컨대, 개, 고양이, 말, 소, 양, 및 돼지를 포함하지만 이에 제한되지 않는 포유동물의 수의학적 치료에도 유용할 수 있다.

[0468] 용어 "억제하다"는 완전 및 부분 억제를 포함하여, 세포자멸괴사 및/또는 MLKL 기능의 예방, 감소 또는 다르게는 개선을 야기하는 임의의 형태의 억제를 기재하는 데 사용된다.

[0469] 본 발명의 화합물은 상기 기재된 바와 같은 약제학적 담체, 희석제 및/또는 부형제와 함께 투여될 수 있다.

[0470] 본 개시내용의 방법은 대상체에서 하기 질환(들), 병태(들) 및/또는 장애(들)를 예방하거나 치료하기 위해 사용될 수 있다:

[0471] · 골다공증(osteoporosis), 만성 재발성 다소성 골수염(chronic recurrent multifocal osteomyelitis)을 포함하는 골수염(osteomyelitis), 골관절염(osteoarthritis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis) 및 건선성 관절염(psoriatic arthritis)을 포함하는 관절염(arthritis), 무혈관 괴사(avascular necrosis), 진행성 골화성 섬유이형성증(progressive fibrodysplasia ossifican), 구루병(ricket), 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome)과 같은 골, 관절, 결합 조직 및 연골의 질환;

[0472] · 근이영양증(muscular dystrophy), 예컨대, 예를 들어, 뒤센 근이영양증(Duchenne's muscular dystrophy), 긴장성 근이영양증(myotonic dystrophy), 근병증(myopathy) 및 근무력증(myasthenia)과 같은 근육 질환;

[0473] · 피부염(dermatitis), 습진(eczema), 건선(psoriasis), 노화(aging) 또는 심지어 흉터의 변화(alterations of scarring)와 같은 피부의 질환;

[0474] · 심장 및/또는 혈관 허혈(cardiac and/or vascular ischemia), 심근경색(myocardial infarction), 허혈성 심장병증(ischemic cardiopathy), 만성 또는 급성 울혈성 심부전(chronic or acute congestive heart failure), 부정맥(cardiac dysrythmia), 심방 세동(atrial fibrillation), 심실 세동(ventricular fibrillation), 발작성 빈맥(paroxystic tachycardia), 울혈성 심부전(congestive heart failure), 비후성 심장병증(hypertrophic cardiopathy), 무산소증(anoxia), 저산소증(hypoxia), 항암제를 이용한 요법으로 인한 2차 영향(secondary

effect)과 같은 심혈관 질환;

[0475] · 죽상경화증(atherosclerosis), 동맥 경화증(arterial scleroses) 및 말초 혈관 질환(peripheral vascular disease), 뇌혈관 뇌졸중(cerebrovascular stroke)을 포함하는 뇌졸중(stroke), 동맥류(aneurism)와 같은 순환기 질환;

[0476] · 빈혈(anemia), 재생 불량성 빈혈(aplastic anemia), 혈관 아밀로이드증(vascular amyloidosis), 출혈(haemorrhage), 겸상혈구증(drepanocytosis), 적혈구 파쇄 증후군(red cell fragmentation syndrome), 호중구감소증(neutropenia), 백혈구감소증(leukopenia), 수질 무형성증(medullar aplasia), 범혈구감소증(pantocytopenia), 혈소판감소증(thrombocytopenia), 혈우병(haemophilia)과 같은 혈액학적 및 혈관 질환;

[0477] · 폐렴(pneumonia), 천식(asthma); 예를 들어, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD; chronic obstructive pulmonary disease), 만성 기관지염(chronic bronchitis) 및 폐기종(emphysema)과 같은 폐의 폐쇄성 만성 질환을 포함하는 폐 질환;

[0478] · 궤양(ulcer); 크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염(ulcerative colitis)을 포함하는 염증성 장 질환(IBD; inflammatory bowel disease)과 같은 위장관의 질환;

[0479] · 예를 들어, 간염(hepatitis), 특히 바이러스 기원의 간염 또는 원인 인자로 기타 감염원을 갖는 간염, 자가면역 간염(auto-immune hepatitis), 전격성 간염(fulminating hepatitis), 염증성 간염(inflammatory hepatitis), 특정한 유전성 대사 장애(certain hereditary metabolic disorder), 윌슨병(Wilson's disease), 간경변(cirrhose), 비-알코올성 간 지방증(non-alcoholic hepatic steatosis) 및/또는 비-알코올성 지방간염(NASH; non-alcoholic steatohepatitis)을 포함하는 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD; non-alcoholic fatty liver disease), 약물-유도된 간 손상, 에탄올(또는 알코올)-유도된 간 질환과 같은 독소 및 약물로 인한 간의 질환과 같은 간의 질환;

[0480] · 예를 들어, 급성 또는 만성 췌장염(acute or chronic pancreatitis)과 같은 췌장의 질환;

[0481] · 진성 당뇨병(diabetes mellitus), 당뇨병-전단계(pre-diabetes) 및 요붕증(insipid diabetes)을 포함하는 당뇨병(diabetes); 갑상선염(thyroiditis)과 같은 대사 질환;

[0482] · 급성 신장 장애(acute renal disorder)(예컨대, 허혈성 재관류 손상(IRI; ischaemic reperfusion injury)을 포함하는 급성 신장 손상(AKI; acute kidney injury)) 또는 사구체신염(glomerulonephritis)과 같은 신장의 질환;

[0483] · 패혈증(septicemia)과 같은 바이러스 및 세균 감염;

[0484] · 화학물질, 독소 또는 약물에 의한 중증 중독;

[0485] · 후천성 면역 결핍 증후군(AIDS; Acquired Immune Deficiency Syndrome)과 연관된 퇴행성 질환;

[0486] · 가속 노화 증후군(syndrome of accelerated aging)과 같은 노화와 연관된 장애;

[0487] · 크론병을 포함하는 말단 회장염(terminal ileitis), 류마티스 다수관절염(rheumatoid polyarthritis), TNF-유도된 전신 염증 증후군(TNF-induced systemic inflammatory syndrome)과 같은 염증성 질환;

[0488] · 홍반성 루푸스(erythematous lupus)(전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus) 포함), 절단-저항성 RIPK1-유도된 자가염증(CRIA; cleavage-resistant RIPK1-induced autoinflammatory) 증후군과 같은 자가면역 질환;

[0489] · 예를 들어, 치주염(periodontitis)과 같이 조직의 분해를 초래하는 것들과 같은 치아 장애;

[0490] · 당뇨병성 망막병증(diabetic retinopathy), 녹내장(glaucoma), 황반 변성(macular degeneration), 망막 변성(retinal degeneration), 색소성 망막염(retinitis pigmentosa), 망막 원공 또는 열상(retinal hole or tear), 망막 박리(retinal detachment), 망막 허혈(retinal ischemia), 외상과 연관된 급성 망막병증, 염증성 변성, 수술후 합병증, 약물성 망막병증(medicinal retinopathy), 백내장(cataract), 원추 세포 변성(cone cell degeneration)을 포함하는 안과 질환 또는 장애;

[0491] · 항생제에 의해 유도되는 이경화증(otosclerosis) 및 난청(deafness)과 같은 청각 기관의 장애;

[0492] · 망막 허혈성 재관류 손상(retinal ischaemic reperfusion injury)을 포함하는 허혈성 재관류 손상;

[0493] · 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 및 근위축성 측삭 경화증(ALS; amyotrophic lateral sclerosis; 운동 신경세포 질환(MND; motor neuron disease) 및 샤르코병(Charcot disease)으로도 지칭됨)과 같은 신경퇴행성 질환을 포함하는 신경세포 손실;

[0494] · 프리드리히 실조증(Friedrich's ataxia), 구조적 미토콘드리아 이상을 동반한 선천성 근이영양증(congenital muscular dystrophy with structural mitochondrial abnormality), 특정한 근병증(MELAS 증후군, MERFF 증후군, 피어슨 증후군(Pearson's syndrome)), MIDD(미토콘드리아 당뇨병 및 난청; mitochondrial diabetes and deafness) 증후군, 볼프람 증후군(Wolfram's syndrome), 근긴장이상증(dystonia)과 같은 미토콘드리아와 연관된 질환(미토콘드리아 병리);

[0495] · 비-소세포 폐암(NSCLC; non-small cell lung cancer), 편평성 폐암(squamous lung cancer), 세기관지폐포암종(BAC; brochioloalveolar carcinoma), 폐의 선암종(adenocarcinoma of the lung), 및 소세포 폐암(SCLC; small cell lung cancer)을 포함하는 폐암 및 기관지의 암; 안드로겐-의존적 및 안드로겐-비의존적 전립선암을 포함하는 전립선암; 전이성 유방암을 포함하는 유방암; 췌장암; 결장 및 직장의 암; 갑상선암; 간 및 간내 담관의 암; 간세포암(hepatocellular cancer); 위암(gastric cancer); 자궁내막암(endometrial cancer); 흑색종(melanoma); 신장, 신우(renal pelvis), 방광, 자궁체부(uterine corpus) 및 자궁경부(uterine cervix)의 암; 진행성 상피암 또는 원발성 복막암을 포함하는 난소암(ovarian cancer); 다발성 골수종(multiple myeloma); 식도의 편평 세포 암종 및 선암종을 포함하는 식도암(oesophageal cancer); 급성 골수성 백혈병(AML; acute myelogenous leukemia); 가속된 CML 및 CML 급성기(CML-BP; CML blast phase)를 포함하는 만성 골수성 백혈병(CML; chronic myelogenous leukemia); 림프성 백혈병(lymphocytic leukemia); 골수성 백혈병(myeloid leukemia); 급성 림프구성 백혈병(ALL; acute lymphoblastic leukemia); 만성 림프성 백혈병(CLL; chronic lymphocytic leukemia); 호지킨병(HD; Hodgkin's disease); 여포성 림프종(follicular lymphoma) 및 맨틀 세포 림프종(mantle cell lymphoma)을 포함하는 비-호지킨 림프종(NHL; non-Hodgkin's lymphoma); 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma)을 포함하는 B-세포 림프종; T-세포 림프종; 다발성 골수종(MM; multiple myeloma); 아밀로이드증(amyloidosis); 발데스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia); 불응성 빈혈(RA; refractory anemia), 고리 철적모세포를 동반한 불응성 빈혈(RARS; refractory anemia with ringed siderblast), (과다 모세포를 동반한 불응성 빈혈(RAEB; refractory anemia with excess blasts), 및 형질전환 중인 RAEB(RAEB-T; RAEB in transformation))을 포함하는 골수이형성 증후군(MDS; myelodysplastic syndrome), 및 골수증식성 증후군(myeloproliferative syndrome); 신경아교종(glioma)/교모세포종(glioblastoma), 역형성 희소돌기아교세포종(anaplastic oligodendroglioma), 및 성인 역형성 성상세포종(adult anaplastic astrocytoma)을 포함하는 뇌의 암; 전이성 신경내분비 종양(metastatic neuroendocrine tumor)을 포함하는 신경내분비암(neuroendocrine cancer); 예를 들어, 두경부의 편평 세포 암종 및 비인두암(nasopharyngeal cancer)을 포함하는 두경부의 암; 구강, 인두 및 소장의 암; 골암(bone cancer); 연조직 육종(soft tissue sarcoma); 및 융모성 결장 선종(villous colon adenoma)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 암 및 전이;

[0496] · 다발성 경화증(MS; multiple sclerosis)과 같은 중추신경계(CNS; central nervous system)의 질환.

[0497] 일부 구현예에 있어서, 본 개시내용의 방법은 본원에 개시된 질환, 병태 및/또는 장애 중 임의의 하나 이상을 치료하고/하거나 예방하기 위한 것일 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, N-옥사이드, 입체이성질체 및/또는 전구약물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 망막 허혈성 재관류 손상, 만성 재발성 다소성 골수염, 재생 불량성 빈혈, CRIA, 에탄올-유도된 간 질환, NASH, 염증성 간염, 급성 신장 손상, IRI, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 알츠하이머병, 뇌졸중, 전신 홍반 루푸스, 심근경색, 당뇨병, 크론병, 염증성 장 질환 및 COPD 중 임의의 하나 이상을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.

[0498] 본 방법은 또한 이식 이전, 도중(제거, 운반 및/또는 재-이식) 또는 이후에 세포, 조직 및/또는 이식된 장기를 보호하는 데 사용될 수 있다.

[0499] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 추가 활성 약제학적 성분(API; active pharmaceutical ingredient)과 조합하여 투여될 수 있다. API는 본원에 기재된 것들과 같은, 세포자멸괴사와 연관된 임의의 질환, 병태 및/또는 장애를 치료하는 데 적합한 임의의 것일 수 있다. 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 임의의 약제학적 조성물에서 추가 API와 공동-제형화될 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물은 동시, 순차적 또는 별도의 방식으로 투여될 수 있다. 동시 투여는 공동제형화되는지 또는 동일하거나 상이한 경로를 통해 투여되는 별도의 투여 형

태인지 여부에 관계없이, 기타 API와 동시에 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 순차적 투여는 결정된 투여 레지멘에 따라, 예컨대, 다른 투여의 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6시간 이내에 본 발명의 화합물 및 기타 API를 동일하거나 상이한 경로로 투여하는 것을 포함한다. 순차적으로 투여되는 경우, 본 발명의 화합물은 기타 API의 투여 이전 또는 이후에 투여될 수 있다. 별도의 투여는 서로 독립적인 레지멘에 따라 그리고 동일하거나 상이할 수 있는, 활성에 적합한 임의의 경로에 따라 본 발명의 화합물 및 기타 API를 투여하는 것을 포함한다.

[0500] 방법은 화학식 (I)의 화합물을 임의의 약제학적으로 허용가능한 형태로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, N-옥사이드, 다형체, 호변이성질체 또는 전구약물의 형태, 또는 이들 형태의 임의의 비율의 조합으로 제공된다.

[0501] 방법은 또한 필요로 하는 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, N-옥사이드, 다형체, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 본원에 기재된 임의의 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제를 포함할 수 있다.

[0502] 본원에 정의된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물은 임의의 적합한 수단, 예를 들어, 경구, 직장, 비강, 질, 국소(협측 및 설하 포함), 비경구, 예컨대, 피하, 복강내, 정맥내, 근육내, 또는 수조내 주사, 흡입, 통기법, 주입 또는 이식 기술(예를 들어, 멸균 주사용 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액)에 의해 투여될 수 있다.

[0503] 본 발명의 화합물은 경구, 직장, 비강, 국소(협측 및 설하 포함), 비경구 투여(근육내, 복강내, 피하 및 정맥내 포함)를 위한 것들을 포함하는 약제학적 조성물로서 또는 흡입 또는 통기법에 의한 투여에 적합한 형태로 제공될 수 있다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물은 통상적인 애주번트, 담체 또는 희석제와 함께 약제학적 조성물 및 이의 단위 투여량의 형태로 배치될 수 있고, 이러한 형태는 정제 또는 충전된 캡슐과 같은 고체 또는 용액, 현탁액, 에멀젼, 엘릭시르 또는 상기로 충전된 캡슐과 같은 액체로서 모두 경구용으로 사용될 수 있거나, 비경구용(피하 포함) 멸균 주사용 용액의 형태로 이용될 수 있다.

[0504] 또한, 별도의 부분을 포함하는, 부분의 키트가 제공된다:

[0505] · 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, N-옥사이드, 다형체, 호변이성질체 또는 전구약물; 및

[0506] · 본 발명의 방법 중 임의의 하나에 사용하기 위한 지침.

[0507] **실시예**

[0508] 본원에 기재된 화합물, 조성물, 키트 및 방법은 하기 예시적이고 비-제한적인 실시예에 의해 기재된다.

[0509] **화학적 성질**

[0510] **합성**

[0511] 그 염을 포함하는, 본 발명의 화합물은 공지된 유기 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있고 임의의 다양한 가능한 합성 경로에 따라 합성될 수 있다.

[0512] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기 합성 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예를 들어, 용매의 동결 온도 내지 용매의 비등 온도 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체, 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 하나 초과의 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계에 적합한 용매는 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.

[0513] 본 발명의 화합물의 제조는 다양한 화학기의 보호 및 탈보호를 수반할 수 있다. 보호 및 탈보호에 대한 필요성, 및 적절한 보호기의 선택은 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호기의 화학적 성질은, 예를 들어, T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)에서 찾아볼 수 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0514] 반응은 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 핵 자기공명 분광법(예를 들어, 1H 또는 13C), 적외선 분광법, 분광광도법(예를 들어, UV-가시광선), 또는 질량 분석법

과 같은 분광학적 수단, 또는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC; high-performance liquid chromatography) 또는 박층 크로마토그래피와 같은 크로마토그래피에 의해 모니터링될 수 있다.

[0515] 본원에 사용된 바와 같은, 표현 "주변 온도", "실온", 및 "RT"는 기술분야에서 이해되며, 일반적으로, 예를 들어, 반응 온도, 즉 반응이 수행되는 대략적인 실내 온도, 예를 들어, 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도를 지칭한다.

[0516] 본 발명의 화합물은 문헌에 공지된 수많은 제조 경로에 따라 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 예시적인 합성 방법은 하기 스킴에 제공된다.

[0517] **일반적인 화학 방법**

정의:

AcCl	(아세틸 클로라이드);
Ac_2O	(아세트산 무수물);
AcOH	(아세트산);
atm	(대기);
B_2pin_2	(비스(피나콜라토)디보론);
BINAP	(2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸);
BnBr	(벤질 브로마이드);
Boc_2O	(디-*tert*-부틸 디카르보네이트);
c-Hex	(사이클로헥산);
$CDCl_3$	(중수소화 클로로포름);
CD_3OD	(중수소화 메탄올);
$CHCl_3$	(클로로포름);
Cs_2CO_3	(세슘 카르보네이트)
CsF	(세슘 플루오라이드);
conc.	(농축된);
d	(일);
DAST	(디에틸아미노황 트리플루오라이드);
dba	(디벤질리덴아세톤);
DCM	(디클로로메탄);
DEAD	(디에틸 아조디카르복실레이트);
DIAD	(디이소프로필 아조디카르복실레이트);
DIPEA	(*N*,*N*-디이소프로필에틸아민);
DMAP	(4-디메틸아미노피리딘);

[0518]

DME	(1,2-디메톡시에탄);
DMF	(*N*,*N*-디메틸포름아미드);
DMSO	(디메틸 설폭사이드);
DMSO-d_6	(중수소화 디메틸 설폭사이드);
EDCI	(1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드);
eq	(당량);
Et_3N	(트리에틸아민);
Et_2O	(디에틸 에테르);
EtOAc	(에틸 아세테이트);
EtOH	(에탄올);
$EtSO_2Cl$	(에탄설포닐 클로라이드);
g	(그램);
h	(시간);
H_2	(수소);
HATU	(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트);
HCl	(염산/하이드로겐 클로라이드);
HOBt	(하이드록시벤조트리아졸);
^{1}H NMR	(양성자 핵 자기 공명);
Hz	(헤르츠);
i-PrOH	(*이*소-프로판올);
KF	(포타슘 플루오라이드);
L	(리터);
LCMS	(액체 크로마토그래피-질량 분석법);

[0519]

LiHMDS (리튬 비스(트리메틸실릴)아미드);

M (몰);

MeCN (아세토니트릴);

Me_2NH (디메틸아민);

MeOH (메탄올);

MeOD-d_4 (중수소화 메탄올);

mg (밀리그램);

MHz (메가헤르츠);

min (분);

mL (밀리리터);

mmol (밀리몰);

MsCl (메탄설포닐 클로라이드);

n-BuLi (*n*-부틸리튬);

NaH (소듐 하이드라이드);

$NaHCO_3$ (소듐 바이카르보네이트);

NaOEt (소듐 에톡사이드);

NaOH (소듐 하이드록사이드);

NaOMe (소듐 메톡사이드);

Na_2SO_4 (소듐 설페이트);

NBS (*N*-브로모숙신이미드);

NIS (*N*-요오도숙신이미드);

NH_4Cl (암모늄 클로라이드);

NMP (*N*-메틸-2-피롤리돈);

[0520] Pd/C (활성탄 상의 팔라듐);

$PD_2(dba)_3$	(트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0));
$Pd(dppf)Cl_2$	([1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II));
$Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2$	([1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), DCM 과의 착물);
$Pd(OH)_2$	(탄소 상의 팔라듐(II) 하이드록사이드 - 펄만 촉매(Pearlman's catalyst));
PE	(석유 에테르)
prep-HPLC	(분취용 고성능 액체 크로마토그래피);
prep-TLC	(분취용 박층 크로마토그래피);
ppm	(백만분율);
psi	(제곱 인치당 파운드);
p-TSA	(*p*-톨루엔설폰산);
quant.	(정량적 수율)
RT	(실온);
SEMCl	(2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드);
SPhos	(2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐);
TBAF	(테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드);
t-BuNHNH$_2$.HCl	(*tert*-부틸하이드라진 하이드로클로라이드);
TFA	(트리플루오로아세트산);
THF	(테트라하이드로푸란);
TLC	(박층 크로마토그래피);
v/v	(부피/부피);
Xantphos	(9,9-디메틸-4,5-비스(디-tert-부틸포스피노)크산텐);

[0521]

[0522] **LCMS 방법론**

[0523] 전기분무 질량 분광법(MS; mass spectroscopy)은 하기 방법을 사용하여 수행하였다.

[0524] **방법 A**(5분): LC 모델: 방법 A 1200(펌프 유형: 바이너리 펌프, 검출기 유형: DAD) MS 모델: 방법 A G6110A 사중극자. 컬럼: Xbridge-C18, 2.5 μm, 2.1x30 mm. 컬럼 온도: 30℃. 파장 획득: 214 nm, 254 nm. 이동상: A: 0.07% HCOOH 수용액, B: MeOH. 실행 시간: 5분 MS: 이온 공급원: ES+(또는 ES-). MS 범위: 50~900 m/z. 단편화기(fragmentor): 60. 건조 가스 유동: 10 L/분. 분무기 압력: 35 psi. 건조 가스 온도: 350℃. Vcap: 3.5 kV.

[0525] **방법 B**(3.5분): LC 모델: 방법 A 1200(펌프 유형: 바이너리 펌프, 검출기 유형: DAD) MS 모델: 방법 A G6110A 사중극자. 컬럼: Xbridge-C18, 2.5 μm, 2.1x30 mm. 컬럼 온도: 30℃. 파장 획득: 214 nm, 254 nm. 이동상: A: 0.07% HCOOH 수용액, B: MeOH. 실행 시간: 5분. MS: 이온 공급원: ES+(또는 ES-). MS 범위: 50~900 m/z. 단편화기: 60. 건조 가스 유동: 10 L/분. 분무기 압력: 35 psi. 건조 가스 온도: 350℃. Vcap: 3.5 kV.

[0526] **방법 C**: (8분) LC 모델: Waters 2695 alliance(펌프: 4액(Quaternary) 펌프, 검출기: 2996 포토다이오드 어레이 검출기) MS 모델: Micromass ZQ LC: 컬럼: Xbridge-C18, 3.5μm, 2.1x50 mm 컬럼 온도: 20℃. 파장 획득: 214 nm, 254 nm 이동상: A: 0.05% HCOOH 수용액, B: CAN 실행 시간: 8분 MS: 이온 공급원: ES+(또는 ES-) MS 범위: 100~1000 m/z 모세관: 3 kv 콘(Cone): 40 V 추출기: 3 V 건조 가스 유동: 800 L/hr 콘: 50 L/시간 탈용매 온도: 500℃ 공급원 온도: 120℃

[0527] **방법 D**: 질량 검출기: Agilent G6120B MSD 펌프: 1260 Infinity G1312B 바이너리 펌프 오토샘플러: 1260 Infinity G1367E HiPALS 검출기: 1260 Infinity G4212B DAD 컬럼: Poroshell 120 EC-C18, 2.1 x 30mm 2.7 미

크론 컬럼 온도: 30℃ 주입 부피: 2 μL 유속: 1.0 ml/분 용매 A: 물 0.1% 포름산 용매 B: 아세토니트릴 0.1% 포름산 구배: 3.8분에 걸쳐 5-100% B 획득 시간: 4.1분 검출: 254 nm 및 254 nm 이온 공급원: 단일 사중극자 이온 모드: API-ES 건조 가스 온도: 350℃ 모세관 전압(V): 4000(양성) 모세관 전압(V): 4000(음성) 스캔 범위: 100-1000 단계 크기: 0.1초

[0528] **방법 E**: 질량 검출기: Agilent G6120B MSD 펌프: 1260 Infinity G1312B 바이너리 펌프 오토샘플러: 1260 Infinity G1367E HiPALS 검출기: 1260 Infinity G4212B DAD 컬럼: Atlantis T3, 3uM, 100A, 3.0 x 50mm 컬럼 온도: 30℃ 주입 부피: 1 μL 유속: 1.0 ml/분 용매 A: 물 0.1% 포름산 용매 B: 아세토니트릴 0.1% 포름산 구배: 3.0분에 걸쳐 5-50% B 획득 시간: 4.1분 검출: 214 및 254nm 이온 공급원: 단일 사중극자 이온 모드: API-ES 건조 가스 온도: 350℃ 모세관 전압(V): 4000(양성) 모세관 전압(V): 4000(음성) 스캔 범위: 100-1000 단계 크기: 0.1초

[0529] **분취용 HPLC**

[0530] **방법 A**: 기기 유형: VARIAN 940 LC. 펌프 유형: 바이너리 펌프. 검출기 유형: PDA. LC 조건: 컬럼: Waters SunFire 분취용 C18 OBD, 5 μm, 19x100 mm. 획득 파장: 214 nm, 254 nm. 이동상: A: 0.07% TFA 수용액(또는 0.1% HCOOH 수용액), B: MeOH(또는 CH_3CN).

[0531] **방법 B**: Waters ZQ 3100 -질량 검출기, Waters 2545-펌프, Waters SFO 시스템 유체공학 오가나이저, Waters 2996 다이오드 어레이 검출기, Waters 2767 샘플 매니저. LC 조건: 컬럼: Xbridge TM 분취용 C18 OBD 5μm 19 x 100mm, 용매 A: 물 0.1% 포름산, 용매 B: 아세토니트릴 0.1% 포름산, 구배: 가변, 유속: 20 ml/분, 검출: 100-600 nm MS 조건: 이온 공급원: 단일-사중극자, 이온 모드: ES 양성, 공급원 온도: 150℃, 탈용매 온도: 350℃, 검출: 이온 계수, 모세관(KV)-3.00, 콘(V): 30, 추출기(V):3, RF 렌즈(V): 0.1, 스캔 범위: 100-1000 Amu, 스캔 시간: 0.5초, 획득 시간: 20분 가스 유동: 탈용매화 L/시간-650, 콘 L/시간-100

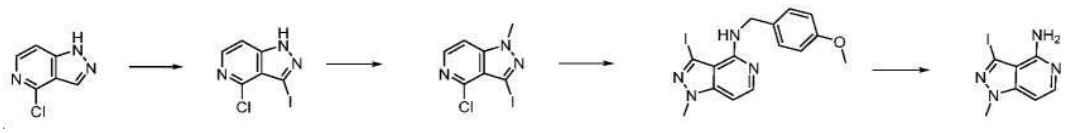
[0532] **방법 C**: Waters ZQ 3100 -질량 검출기, Waters 2545-펌프, Waters SFO 시스템 유체공학 오가나이저, Waters 2996 다이오드 어레이 검출기, Waters 2767 샘플 매니저. LC 조건: 컬럼: Xbridge TM 분취용 C18 OBD 5μm 19 x 100mm, 용매 A: 물, 용매 B: 아세토니트릴, 구배: 가변, 유속: 20 ml/분, 검출: 100-600 nm MS 조건: 이온 공급원: 단일-사중극자, 이온 모드: ES 양성, 공급원 온도: 150℃, 탈용매 온도: 350℃, 검출: 이온 계수, 모세관(KV)-3.00, 콘(V): 30, 추출기(V):3, RF 렌즈(V): 0.1, 스캔 범위: 100-1000 Amu, 스캔 시간: 0.5초, 획득 시간: 20분 가스 유동: 탈용매 L/시간-650, 콘 L/시간-100.

[0533] **NMR**

[0534] 핵 자기 공명 스펙트럼은 명시된 바와 같이 ^1H 핵에 대해 Bruker 400 MHz 또는 300 MHz 상에서 기록되었다. 샘플은 명시된 바와 같이 중수소화 용매에 기록되었고, 데이터는 25℃에서 수득되었다. 화학적 이동은 δ 스케일에서 ppm 단위로 기록되었고 적절한 용매 피크를 참조하였다. -스펙트럼 데이터 기록 시, 하기 약어가 사용되었다: s, 단일선; bs, 브로드 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선.

[0535] **중간체 A의 합성**

[0536] **중간체 A1**: 3-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민

[0537] 

[0538] **단계 1**: 4-클로로-3-요오도-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘

[0539] DMF(200 mL) 중 4-클로로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘(25 g, 162 mmol)의 용액에 NIS(43.6 g, 194 mmol)를 첨가하고 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(2,500 mL)로 희석하고 고체를 여과시켜 표제 생성물(43.0 g, 94%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.99분, m/z: 279.9 $[M+H]^+$.

[0540] **단계 2:** 4-클로로-3-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘

[0541] DMF(200 mL) 중 4-클로로-3-요오도-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘(43 g, 153 mmol)의 사전-냉각된 용액에 0℃에서 NaH(오일 중 60%, 18.4 g, 765 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하의 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서,

요오도메탄(32.5 g, 229 mmol)을 서서히 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(2,000 mL)을 첨가하고 생성물을 EtOAc(2 x 1000 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/PE = 4/1, v/v)로 정제하여 표제 생성물(23.5 g, 52%)을 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.42분, m/z: 293.8 $[M+H]^+$.

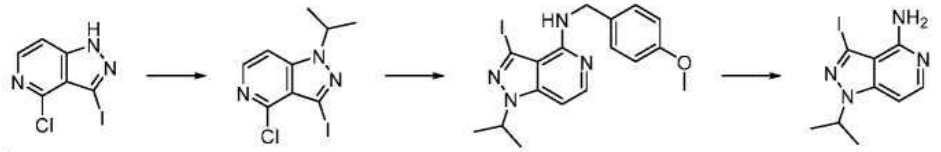
[0542] **단계 3:** 3-요오도-N-(4-메톡시벤질)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민

[0543] 1-부탄올(200 mL) 중 4-클로로-3-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘(23.5 g, 80.0 mmol)의 용액에 (4-메톡시페닐)메탄아민(44.0 g, 320 mmol)을 첨가하고 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시킨 후 물(2,000 mL)을 첨가하였다. 침전물을 여과 제거하여 표제 생성물(33.0 g)을 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.58분, m/z: 395.0 $[M+H]^+$.

[0544] **단계 4:** 3-요오도-1-메틸-1H피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민

[0545] TFA(60 mL) 중 3-요오도-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민(33 g, 83.7 mmol)의 용액을 70℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 Na_2CO_3 수용액(250 mL)과 DCM(250 mL) 사이에 분배하였다. 유기물을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(16.4 g, 2 단계에 걸쳐 71%)을 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 0.91분, m/z: 275.0 $[M+H]^+$.

[0546] **중간체 A2**: 3-요오도-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민

[0547] 

[0548] **단계 1**: 4-클로로-3-요오도-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘

[0549] 아세토니트릴(200 mL) 중 4-클로로-3-요오도-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘(6 g, 21.4 mmol) 및 Cs_2CO_3(20.8 g, 64.1 mmol)의 혼합물에 2-브로모프로판(5.26 g, 42.8 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 물(200 mL)을 첨가하고, 생성물을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4/1 내지 1/4, v/v)로 정제하여 표제 생성물(4 g, 58%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.60분, m/z: 322.0 $[M+H]^+$.

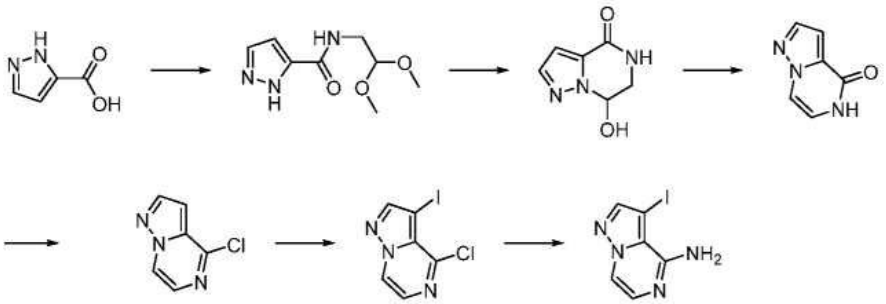
[0550] **단계 2**: 3-요오도-1-이소프로필-N-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민

[0551] 1-부탄올(40 mL) 중 4-클로로-3-요오도-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘(4 g, 12.4 mmol)의 용액에 (4-메톡시페닐)메탄아민(8.50 g, 62.0 mmol)을 첨가하고 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 물(200 mL)과 EtOAc(200 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(100 mL)로 추가로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 미정제 생성물(2 g, 38%)을 갈색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.95분, m/z: 423.1 $[M+H]^+$.

[0552] **단계 3**: 3-요오도-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민

[0553] TFA(20 mL) 중 3-요오도-1-이소프로필-N-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민(3.7 g, 8.76 mmol)의 용액을 70℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 Na_2CO_3 수용액(250 mL)과 DCM(250 mL) 사이에 분배하였다. 유기물을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(500 mg, 19%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 1.83분, m/z: 303.0 $[M+H]^+$.

[0554] **중간체 A3**: 3-요오도피라졸로[1,5-a]피라진-4-아민



[0555]

[0556] **단계 1**: N-(2,2-디메톡시에틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드

[0557] 1,4-디옥산(100 ml) 중 1H-피라졸-5-카르복실산(10 g, 89.2 mmol) 및 카르보닐디이미다졸(15.9 g, 98.1 mmol)의 혼합물을 N_2 하의 50℃에서 1시간 동안 교반한 후 2,2-디메톡시에탄-1-아민(10.3 g, 98.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 물(500 mL)에 부었다. 수용액을 1 M HCl을 이용하여 pH = 5로 조정하고 유기물을 EtOAc(2 x 250 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(15 g, 84%)을 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.32분; m/z: 222.1 $[M+H]^+$.

[0558] **단계 2**: 7-하이드록시-6,7-디하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-온

[0559] DCM(100 ml) 및 TFA(100 ml) 중 N-(2,2-디메톡시에틸)-1H-피라졸-5-카르복스아미드(15 g, 75.2 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(12 g, 100%)을 갈색 오일로 생성하였다.

[0560] **단계 3**: 피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-온

[0561] 폴리인산(50 mL) 중 7-하이드록시-6,7-디하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-온(12 g, 78.3 mmol)의 용액을 145℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaOH 수용액을 이용하여 pH = 10으로 조정하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1, v/v)로 정제하여 표제 생성물(6.1 g, 58%)을 갈색 고체로 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.23 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (d, J = 11.5 Hz, 1H).

[0562] **단계 4**: 4-클로로피라졸로[1,5-a]피라진

[0563] $POCl_3$(50 mL) 및 DMF(4 방울) 중 피라졸로[1,5-a]피라진-4(5H)-온(6.1 g, 45.1 mmol)의 용액을 130℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(300 mL)에 서서히 부은 후, NaOH 수용액을 이용하여 pH = 10으로 조정하였다. 유기물을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하고 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1, v/v)로 정제하여 표제 생성물(3.6 g, 85%)을 백색 고체로 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.75 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 0.9 Hz, 1H).

[0564] **단계 5**: 4-클로로-3-요오도피라졸로[1,5-a]피라진

[0565] DMF(100 mL) 중 4-클로로피라졸로[1,5-a]피라진(3.6 g, 23.4 mmol)의 용액에 NIS(10.5 g, 46.8 mmol)를 첨가하고 반응물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 고체를 여과시키고, 물로 세척하고 감압 하에서 건조시켜 표제 생성물(4.9 g, 75%)을 백색 고체로 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.75 (d, J = 4.7 Hz, 1H).

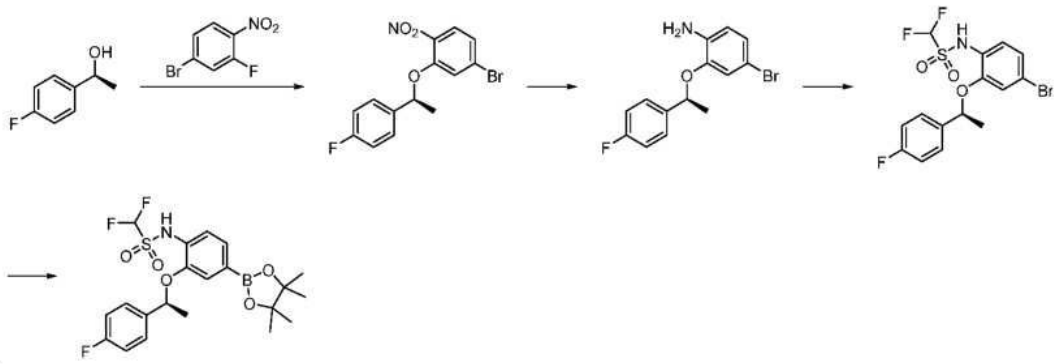
[0566] **단계 6**: 3-요오도피라졸로[1,5-a]피라진-4-아민

[0567] MeOH(50 mL) 중 4-클로로-3-요오도피라졸로[1,5-a]피라진(4.9 g, 17.5 mmol)의 용액에 MeOH 중 암모니아의 용액(7M, 100 mL)을 첨가하고 혼합물을 밀봉된 튜브의 110℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시

키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 50/1, v/v)로 정제하여 표제 생성물(3.00 g, 11.5 mmol)을 백색 고체로 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.08 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 37.2 Hz, 2H).

[0568] **중간체 B의 합성**

[0569] **중간체 B1:** (S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄설폰아미드

[0570] 

[0571] **단계 1:** (S)-4-브로모-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-1-니트로벤젠

[0572] THF(600 mL) 중 (1S)-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-올(40 g, 285 mmol)의 용액에 NaH(오일 중 60%, 57.1 g, 1425 mmol)를 첨가하고 혼합물을 N_2 하의 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠(62.6 g, 285 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(500 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 500 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 감압 하에서 농축시켜 미정제 생성물(70 g, 72%)을 황색 오일로 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.89 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[0573] **단계 2:** 4-브로모-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]아닐린

[0574] MeOH(500 mL) 중 4-브로모-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]-1-니트로벤젠(70 g, 205 mmol)의 용액에 Zn 분진(dust)(67.0 g, 1025 mmol)에 이어 포화 수성 NH_4Cl(170 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 교반한 후, 물(500 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 500 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1, v/v)로 정제하여 표제 생성물(40 g, 63%)을 갈색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 A): 4.13분, m/z: 311.0, 312.0 $[M+H]^+$.

[0575] **단계 3:** N-{4-브로모-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[0576] DCM(200 mL) 중 4-브로모-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]아닐린(40 g, 128 mmol) 및 피리딘(40.5 g, 512 mmol)의 용액에 디플루오로메탄설포닐 클로라이드(24.9 g, 166 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 잔류물을 물(500 mL)로 희석하고 DCM(3 x 500 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1, v/v)로 정제하여 표제 생성물(39 g, 72%)을 갈색 오일로 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 7.57 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.98 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 5.65 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[0577] **단계 4:** (S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄설폰아미드

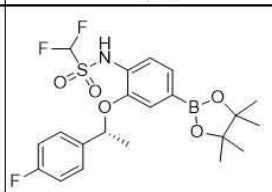
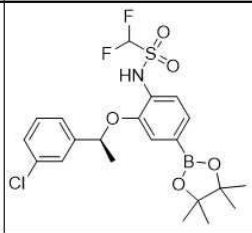
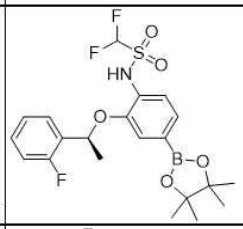
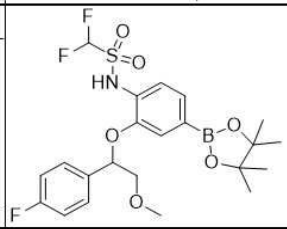
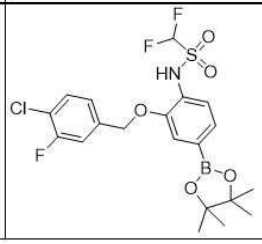
[0578] 디옥산(300 mL) 중 N-{4-브로모-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(39 g, 91.9 mmol)의 용액에 KOAc(26.9 g, 275 mmol), B_2pin_2(34.7 g, 137 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(2.01 g, 2.75 mmol)

를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 밤새 교반한 후, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(500 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 500 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 50/1, v/v)로 정제하여 바람직한 생성물(41 g, 94%)을 황색 오일로 생성하였다.

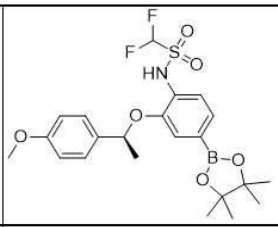
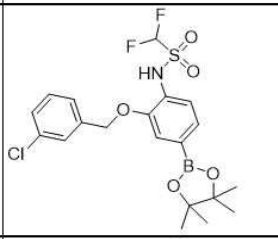
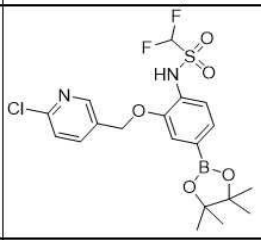
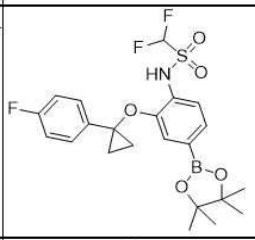
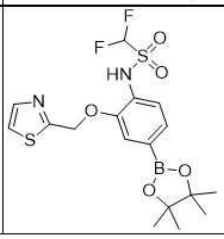
[0579] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (s, 1H), 7.58 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 5.63 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 4.8 Hz, 12H).

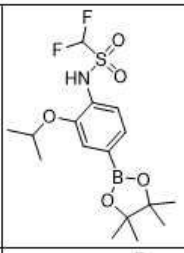
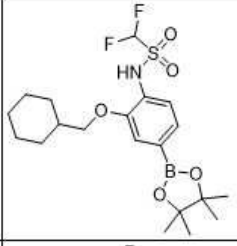
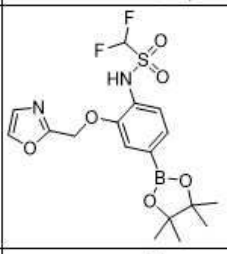
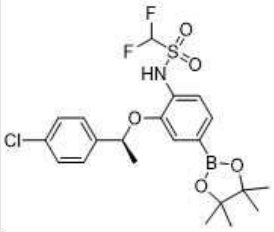
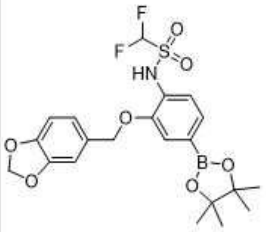
[0580] 하기 중간체 B는 (S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄설폰아미드(중간체 B1)의 제조에 따라 적절한 아릴 또는 헤테로아릴 알코올(단계 1)로부터 유사하게 제조하였다.

[0581]

화합물 번호	명칭	구조	SM
중간체 B2	(R)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄설폰아미드		(1R)-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-올
중간체 B3	(S)-N-(2-(1-(3-클로로페닐)에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(S)-1-(3-클로로페닐)에탄-1-올
중간체 B4	(S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(2-플루오로페닐)에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄설폰아미드		(1S)-1-(2-플루오로페닐)에탄-1-올
중간체 B5	1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄설폰아미드		1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에탄-1-올
중간체 B6	N-(2-((4-클로로-3-플루오로벤질)옥시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(4-클로로-3-플루오로페닐)메탄올

[0582]

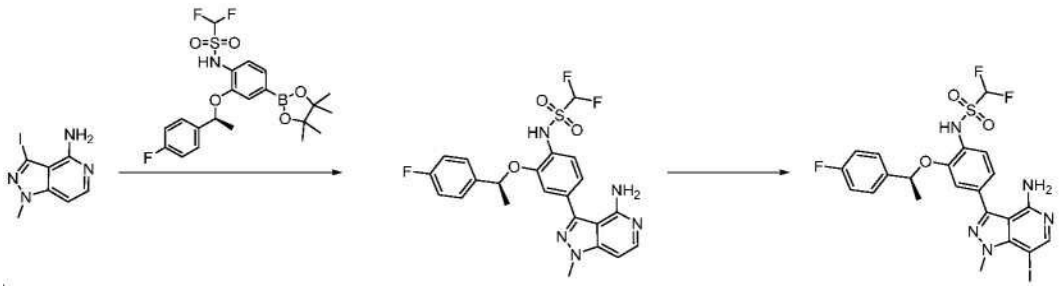
중간체 B7	(S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-메톡시페닐)에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄설폰아미드		(S)-1-(4-메톡시페닐)에탄-1-올
중간체 B8	N-(2-((3-클로로벤질)옥시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(3-클로로페닐)메탄올
중간체 B9	N-(2-((6-클로로피리딘-3-일)메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(6-클로로피리딘-3-일)메탄올
중간체 B10	1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)사이클로프로폭시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄설폰아미드		1-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1-올
중간체 B11	1,1-디플루오로-N-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(티아졸-2-일메톡시)페닐)메탄설폰아미드		티아졸-2-일메탄올

중간체 B12	1,1-디플루오로-N-(2-이소프로폭시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄설폰아미드		이소프로판올
중간체 B13	N-(2-(사이클로헥실메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		사이클로헥실메탄올
중간체 B14	1,1-디플루오로-N-(2-(옥사졸-2-일메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄설폰아미드		옥사졸-2-일메탄올
중간체 B15	(S)-N-(2-(1-(4-클로로페닐)에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(S)-1-(4-클로로페닐)에탄-1-올
중간체 B16	N-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메탄올

[0583]

[0584] **중간체 AB의 합성**

[0585] **중간체 A1B1**: N-(4-{4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드



[0586]

[0587] **단계 1:** N-(4-{4-아미노-1-메틸-1H피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(**화합물 17**)

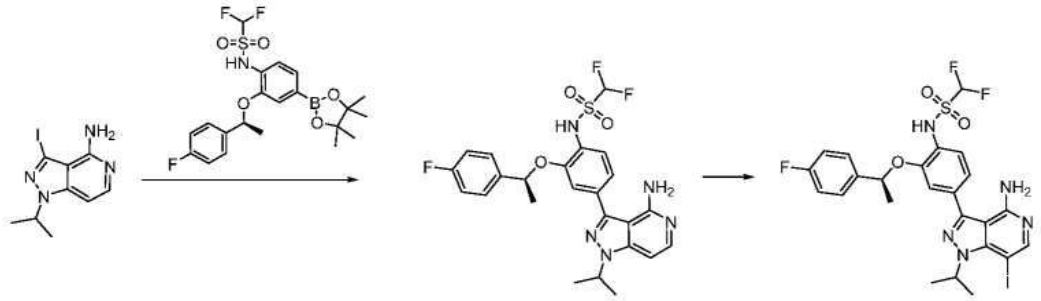
[0588] 탈기된 1,4-디옥산 및 H_2O(4/1, 150 mL) 중 3-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민(8 g, 29.1 mmol)의 용액에 1,1-디플루오로-N-{2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보

롤란-2-일)페닐}메탄설폰아미드(15.0 g, 32.0 mmol), Na_2CO_3(6.16 g, 58.2 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(1.18 g, 1.45 mmol)를 첨가하고 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 40/1, v/v)로 정제하여 표제 생성물(12.0 g, 84%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.92분, m/z: 492.2 $[M+H]^+$.

[0589] **단계 2:** N-(4-{4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[0590] DMF(150 mL) 중 N-(4-{4-아미노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(12 g, 24.4 mmol)의 용액에 NIS(6.57 g, 29.2 mmol)를 첨가하고 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 물(1500 mL)을 첨가하고 고체를 여과 제거하고, 물(200mL)로 세척하고, 감압 하에서 건조시켰다. 고체를 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1, v/v)로 추가로 정제하여 표제 생성물(8.00 g, 53%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.35분, m/z: 618.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00 (s, 1H), 7.56 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 4H), 7.02 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.64 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0591] **중간체 A2B1:** (S)-N-(4-(4-아미노-7-요오도-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[0592] 

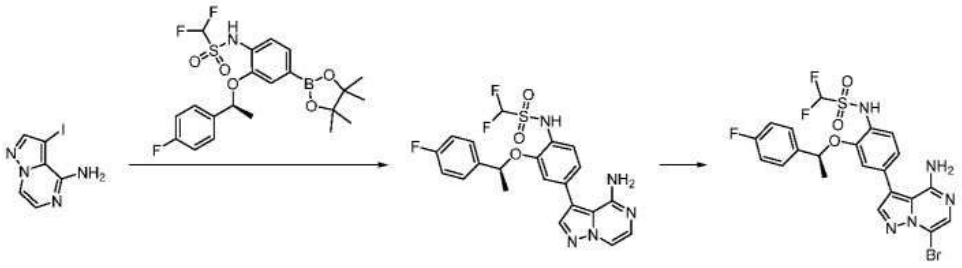
[0593] **단계 1:** (S)-N-(4-(4-아미노-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(**화합물 53**)

[0594] 탈기된 1,4-디옥산/물(4/1, 20 mL) 중 3-요오도-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민(500 mg, 1.65 mmol)의 용액에 1,1-디플루오로-N-{2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐}메탄설폰아미드(1.16 g, 1.82 mmol), Na_2CO_3(98.9 mg, 0.9334 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(38.1 mg, 0.04667 mmol)를 첨가하고 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 40/1, v/v)로 정제하여 표제 생성물(950 mg, >100 %)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.17분, m/z: 520.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.32 (s, 1H), 7.76 (d, J =6.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J =8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.20-7.09 (m, 5H), 7.00 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.64 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.45 (q, J = 4.8 Hz, 6H).

[0595] **단계 2:** (S)-N-(4-(4-아미노-7-요오도-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[0596] DMF(30 mL) 중 N-{4-[4-아미노-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(980 mg, 1.88 mmol)의 용액에 NIS(1.05 g, 4.70 mmol)를 첨가하고 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 물(300 mL)을 첨가하고 고체를 여과시키고, 물(200 mL)로 세척하고 감압 하에서 건조시켰다. 고체를 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 200/1, v/v)로 추가로 정제하여 표제 생성물(450 mg, 37%)을 갈색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.65분, m/z: 646.1 $[M+H]^+$.

[0597] **중간체 A3B1:** (S)-N-(4-(4-아미노-7-브로모피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드



[0598]

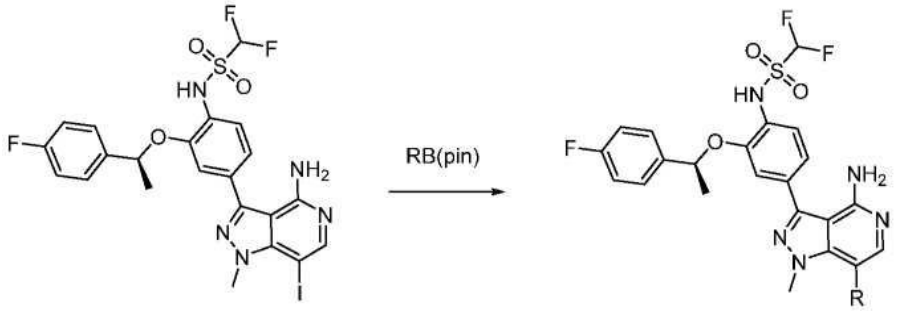
[0599] **단계 1:** (S)-N-(4-(4-아미노피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(**화합물 22**)

[0600] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 100 mL) 중 3-요오도피라졸로[1,5-a]피라진-4-아민(2.3 g, 8.84 mmol), 1,1-디플루오로-N-{2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐}메탄설폰아미드(4.16 g, 8.84 mmol), Pd(dppf)Cl_2(1.43 g, 1.76 mmol) 및 Na_2CO_3(1.86 g, 17.6 mmol)의 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 70 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 80/1, v/v)로 정제하여 표제 생성물(3 g, 71%)을 갈색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 4.62분, m/z: 478.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.45 (s, 1H), 8.02 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.05-6.88 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 5.68 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0601] **단계 2:** (S)-N-(4-(4-아미노-7-브로모피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[0602] DMF(10 mL) 중 (S)-N-(4-(4-아미노피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(300 mg, 628 μmol)의 용액에 NBS(122 mg, 690 μmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 EtOAc(4 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 50/1, v/v)로 정제하여 표제 생성물(100 mg, 28%)을 갈색 고체로 생성하였다.

[0603] **중간체 A1B1과 보로네이트 에스테르 사이의 스즈키 반응(Suzuki reaction)에 대한 일반적인 절차 A**

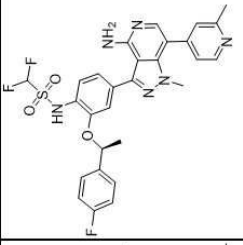


[0604]

[0605] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 0.2 M) 중 N-(4-{4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(1 당량), 보로네이트 에스테르(1.1 당량), Na_2CO_3(3 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(0.1 당량)의 혼합물을 N_2 하의 80 내지 100℃에서 밤새(또는 MW 조사 하의 80℃에서 2시간 또는 4시간 동안) 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH) 또는 분취용-TLC(DCM/MeOH)로 정제하여 표제 생성물을 생성하였다.

[0606] 하기 화합물을 중간체 A1B1 및 상응하는 보로네이트 에스테르를 이용하여 **일반적인 절차 A**에 따라 제조하였다.

[0607]

화합물 번호	명칭	구조	수율	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터	보로네이트 에스테르
화합물 24	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		42%	(방법 B): 2.92 분, m/z: 583.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 10.59 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22-6.86 (m, 5H), 5.91 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.72-3.58 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

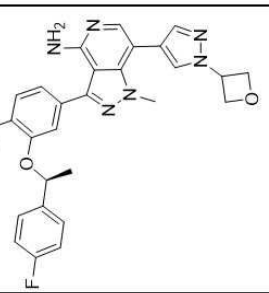
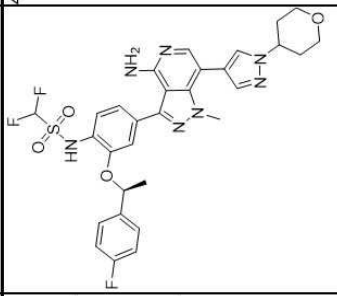
[0608]

화합물 30	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-사이클로펜틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		39%	(방법 A): 3.14 분, m/z: 626.3 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-*d*6): 7.97 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 4H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (dddd, *J* = 17.7, 9.7, 7.2, 2.1 Hz, 4H), 5.82 (s, 2H), 5.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.75 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.10 (dt, *J* = 12.3, 6.2 Hz, 2H), 1.97 (dqd, *J* = 12.9, 6.2, 3.2 Hz, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).	1-사이클로펜틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0609]

화합물 31	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		46%	(방법 A): 3.22 분, m/z: 600.3 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 10.64 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 6.94 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.47 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	1-(프로판-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0610]

화합물 38	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		68%	(방법 A): 2.94 분, m/z: 614.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (t, J =8.8 Hz, 3H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 7.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.68-5.61 (m, 2H), 4.96 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 3.71 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
화합물 19	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-		49%	(방법 A): 3.08 분, m/z : 642.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.01 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 4H), 6.99 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.49-4.24 (m, 1H), 3.99-3.95(m, 2H),

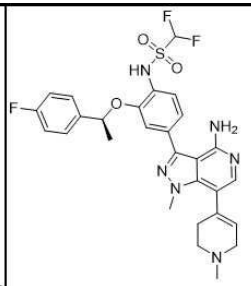
[0611]

	플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드					3.69 (s, 3H), 3.52-3.45(m, 4H), 2.04-2.00(m, 4H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
화합물 41	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		30%	(방법 A): 2.97 분, m/z: 628.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d6): 10.61 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66-7.54 (m, 5H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21-6.90 (m, 6H), 5.11 (ddt, J = 9.2, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 3H), 3.85 (td, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.33 (dddd, J = 13.1, 8.1, 5.3, 3.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	1-(옥솔란-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0612]

화합물 46	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		36%	(방법 A): 2.53 분, m/z : 655.3 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.98 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz,1H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.64 (q, J = 6 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 4H), 1.56 (d, J = 6.4Hz, 3H)	1-메틸-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘

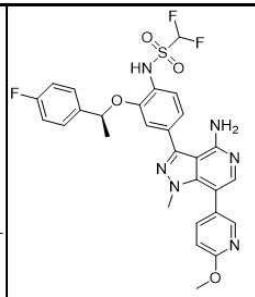
[0613]

화합물 21	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		58%	(방법 A): 2.60 분, m/z: 587.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.56-7.51 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.77 (t, J = 53.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.65-5.61 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.52 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘

[0614]

화합물 43	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		90%	(방법 A): 3.14 분, m/z: 574.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.57 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.95 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.65 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	2-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

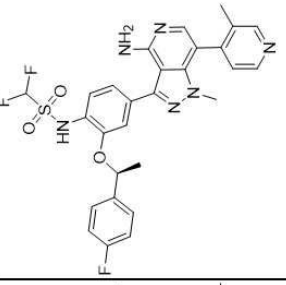
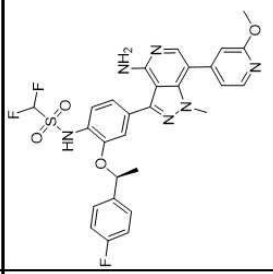
[0615]

화합물 28	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		69%	(방법 A): 3.24 분, m/z: 599.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 10.98 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.21-8.14 (m, 2H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.23 (td, J = 11.6, 2.1 Hz, 2H), 2.13 (ddp, J = 11.4, 7.9, 3.7 Hz, 1H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.29 (td, J = 12.3, 4.4 Hz, 2H).	2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

[0616]

화합물 26	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(6-메틸피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		50%	(방법 A): 2.80 분, m/z: 583.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (q, J = 5.6, 5.0 Hz, 3H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 4H), 5.95 (s, 2H), 5.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
화합물 25	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		49%	(방법 A): 2.94 분, m/z: 569.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-6.89 (m, 5H),

[0617]

화합물 32	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(3-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		25%	(방법 A): 3.04 분, m/z: 583.2 $[M+H]^+$.	5.99 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	3-메틸피리딘-4-일보론산
화합물 27	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(2-메톡시피리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-		63%	(방법 A): 3.25 분, m/z: 599.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (s, J = 52.3 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H),	2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

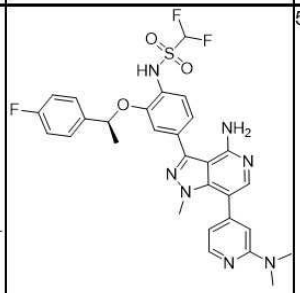
[0618]

	플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드				3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H)
화합물 23	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		50%	(방법 A): 3.26 분, m/z: 637.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 10.58 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.12-6.89 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 5.65 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘

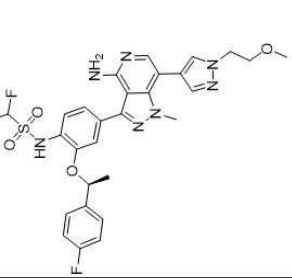
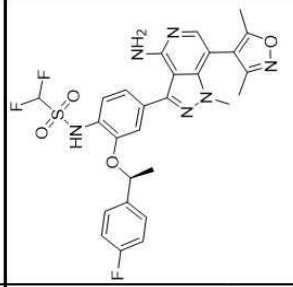
[0619]

화합물 57	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(2-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		34%	(방법 A): 3.28 분, m/z: 619.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.57 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 4H), 7.01 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.4Hz, 3H).	2-(디플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘
화합물 48	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(2-(tert-부틸)피리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		22%	(방법 A): 3.42 분, m/z: 625.6 $[M+H]^+$.	(400 MHz, MeOH-d_4): 8.58 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.57 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.65	2-(tert-부틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

[0620]

					(s, 3H), 1.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H).	
화합물 49	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(2-(디메틸아미노)피리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		57%	(방법 A): 2.75 분, m/z: 612.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.14 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 4H), 7.03 (t, *J* = 52.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.02 (s, 2H), 5.65 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 1.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).	N,N-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민

[0621]

화합물 29	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		60%	(방법 A): 2.99 분, m/z: 616.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.93 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 4H), 7.02 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.58 (q, J = 6.0 Hz, 3H).	1-(2-메톡시에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸
화합물 33	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		21%	(방법 A): 3.15 분, m/z: 587.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, MeOD-d_4): δ 10.82 (s, 1H), 7.58 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 4H), 7.14-6.88 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.68 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.06 (s,	3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-옥사졸

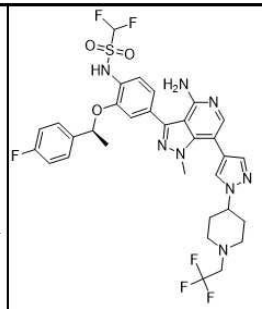
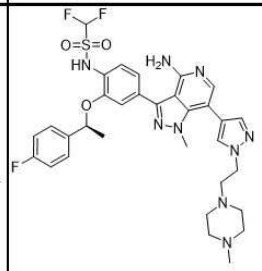
[0622]

					3H), 1.57 (d, J=6.0 Hz, 3H).	
화합물 15	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		51%	(방법 A): 3.23 분, m/z: 602.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.90 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-6.88 (m, 5H), 5.81 (s, 2H), 5.68-5.63 (m, 1H), 4.94 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]에탄-1-올
화합물 20	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		35%	(방법 A): 3.04 분, m/z: 572.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.88 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-6.84 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 5.63 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0623]

화합물 18	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		42%	(방법 A): 2.95 분, m/z: 569.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-6.86 (m, 5H), 5.94 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
화합물 34	(S)-N-(4-(4-아미노-7-벤질-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		21%	(방법 A): 3.35 분, m/z: 582.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 11.35 (s, 1H), 7.56 (s, 3H), 7.39 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25-7.10 (m, 8H), 6.98 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘
					2-벤질-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[0624]

화합물 61	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		51%	(방법 A): 2.95 분, m/z: 723.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 10.62 (bs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 4H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.20-6.86 (m, 5H), 5.73 (bs, 2H), 5.65 (q, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 5H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 4H), 1.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).	중간체 E1
화합물 60	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		17%	(방법 A): 2.55 분, m/z: 684.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.92 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 4H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 5.66 - 5.63 (m, 3H), 4.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (bs, 4H), 2.55 (bs, 4H), 2.44	중간체 E2

[0625]

84	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(3-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		26%	(방법 A): 2.99 분, m/z: 602.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 10.60 (s, 1H), 7.53 (dt, J = 25.8, 8.3 Hz, 7H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21-7.08 (m, 4H), 5.83 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.1 Hz, 3H).	2-(3-클로로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란
85	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(2-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		35%	(방법 A): 2.93 분, m/z: 602.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 7.63 (dd, J = 6.3, 3.0 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 5.7, 2.7 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (qd, J = 6.4, 5.6, 2.1 Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 3H), 7.16-6.88 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.76-5.66 (m, 1H), 3.46 (s, 3H),	2-(2-사이클로펜닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[0626]

					1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	
86	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		55%	(방법 A): 2.81 분, m/z: 568.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 10.80 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.58-7.41 (m, 6H), 7.20-7.15 (m, 4H), 7.03 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.59 (t, J = 8 Hz, 3H).	페닐보론산
87	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		27%	(방법 A): 2.99 분, m/z: 602.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 10.60 (s, 1H), 7.53 (dt, J = 25.8, 8.3 Hz, 7H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21-7.08 (m, 4H), 5.83 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.1 Hz, 3H).	2-(4-클로로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[0627]

105	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		46%	(방법 A): 2.65 분, m/z: 669.0 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.53 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 2.81 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.50 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	2-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘

[0628]

107	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		75%	(방법 A): 2.56 분, m/z: 667.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.19 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 0.5H), 6.74 (s, 0.2H), 5.77 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.83 (s, 4H), 1.56 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H).	1-메틸-4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일]피페라진

[0629]

110	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(2-모르폴리노피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		71%	(방법 A): 3.05 분, m/z: 655.0 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 10.77 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 3H), 7.12 (s, 0.5H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (s, 0.3H), 6.88 (s, 0.2H), 5.91 (s, 2H), 5.65 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 3.70 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-일]모르폴린
114	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		49%	(방법 A): 3.31 분, m/z: 639.0 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.45, 7.60-7.56 (m), 7.42 (d, J = 8.0 Hz), 7.21-7.11 (m), 6.98 (t, J = 52.6 Hz), 6.14, 5.66 (q, J = 6.1 Hz), 3.69, 3.54 (t, J = 6.5 Hz), 1.99-1.95 (m), 1.59 (d, J = 6.3 Hz).	2-(피롤리딘-1-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘

[0630]

106	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		47%	(방법 A): 3.00 분, m/z: 613.0 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 10.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.56 (q, J = 4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 10 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (t, J = 88 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.65 (q, J = 20 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.18 (s, 6H), 1.57 (d, J = 8 Hz, 3H)	N,N-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-아민
138	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(2-(메틸아미노)피리미딘-5-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		41%	(방법 A), 2.92 분, m/z 665.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.95 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 4H), 6.99 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.65 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4 Hz, 3 H), 1.58 (d, J = 8 Hz, 3H).	N-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-아민

[0631]

115	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(6-모르폴리노피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		38%	(방법 A): 3.07 분, m/z: 654.0 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.19 (d, J = 1.9 Hz), 7.68 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.60-7.54 (m), 7.41 (d, J = 8.0 Hz), 7.21-7.09 (m), 6.93 (d, J = 8.8 Hz), 5.76, 5.66 (d, J = 6.4 Hz), 3.76-3.70 (m), 3.62, 3.53-3.49 (m), 1.58 (d, J = 6.1 Hz).	4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일]모르폴린
117	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		25%	(방법 A): 3.44 분, m/z: 637.0 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.11 (m, 4H), 6.95 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.65 (d, J = 6.4 Hz,	5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘

[0632]

160	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드			(방법 A): 2.62 분, m/z: 638.2 [M+H]+.	(400 MHz, DMSO-d_6) 10.94 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.06 (m, 6H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H),3.51 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.58 (d, J = 8 Hz, 3H)	1H), 3.59 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온

[0633]

161	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1,3-디메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드			(방법 A): 2.72 분, m/z: 652.2 [M+H]+.	(400 MHz, DMSO-d6) 7.58-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.25-7.11 (m, 7H), 6.99 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.58 (d, J = 4 Hz, 3H)	1,3-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
165	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-메틸-2-옥소인돌린-5-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드			(방법 A): 2.76 분, m/z: 637.2 [M+H]+.	(400 MHz, DMSO-d6) 10.66 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.20-7.13 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.58 (d, J = 4 Hz, 3H)	1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인돌린-2-온

[0634]

166	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드			(방법 A): 2.74 분, m/z: 622.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 10.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 4H), 7.01 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.67 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.59 (d, J = 4 Hz, 3H)	1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸
116	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-		39%	(방법 A): 3.17 분, m/z: 640.0 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.07, 7.77, 7.57, 7.41 (d, J = 8.0 Hz), 7.20-7.10 (m), 6.94 (d, J = 52.6 Hz), 5.78, 5.66 (d, J = 6.3 Hz), 5.21 (q, J = 9.1 Hz), 3.68, 1.58 (d, J = 6.2 Hz).	4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸

[0635]

	플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드				
131	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드			(방법 A): 3.27 분, m/z: 654.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.02 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.2, 5.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 19.6, 10.6 Hz, 4H), 6.95 (d, J = 52.7 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.68 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 6.7 Hz, 2H),3.71 (s, 3H), 3.02-2.89 (m, 2H), 1.61 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[0636]

134	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드			(방법 A): 3.37 분, m/z: 626.0 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.72 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.21-7.08 (m, 4H), 6.96 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H)
123	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		30%	(방법 A): 3.39 분, m/z: 608.0 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.46 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (d, J = 59.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 3H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 6.94 (d, J = 52.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.2 Hz, 1H),

[0637]

142	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드			(방법 A): 3.31 분, m/z: 654.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.16 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 4H), 7.10 (t, J = 32 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.74 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 4 Hz, 3H). 3.70 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1H-피라졸

[0638]

97	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		53%	(방법 A): 3.07 분, m/z: 630.3 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 10.69 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 4H), 6.99 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.66 (q, J = 8 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (d, J = 4 Hz, 2 H), 1.59 (d, J = 4 Hz, 3H), 1.52 (s, 6H).
75	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-		52%	(방법 A): 2.58 분, m/z: 669.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 중간체 E3 7.91 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.6, 2H), 7.05 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.76 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 5.66-5.63 (m, 3H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz,

[0639]

	플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드				2H), 3.71 (s, 3H), 3.11 (s, 4H), 3.07-3.04 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H).
82	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(2-(메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		19%	(방법 A): 2.01 분, m/z: 615.3 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 중간체 E4 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.37- 7.35 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.88-6.87 (m, 1H), 6.57-6.30 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 3H), 4.40-4.37 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.52 (s, 3 H), 1.53-1.51 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

[0640]

100	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		33%	(방법 A): 1.99 분, m/z: 629.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 7.93 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.96-6.69 (m, 1H), 5.75-5.63 (m, 3H), 4.31-4.28 (m, 2H), 3.70 (s, 3 H), 2.85-2.82 (m, 2 H), 2.29 (s, 6 H), 1.57-1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).	중간체 E5
73	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		24%	(방법 A): 2.80 분, m/z: 681.5 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 10.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, J = 47.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 27.3, 9.1 Hz, 4H), 5.65 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.82 (d, J = 20.6 Hz, 3H), 2.71-2.56 (m, 4H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.73 (t, J	중간체 E6

[0641]

						= 7.1 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
126	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-메틸-1H-피롤-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		3%		(방법 A): 3.21 분, m/z: 571.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, $CCDl_3$) 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.65 (dt, J = 15.5, 2.2 Hz, 2H), 6.33 (t, J = 53.8 Hz, 1H), 6.16-6.13 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.44 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤

[0642]

83	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(5-시아노-1-메틸-1H-피롤-3-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		3%	(방법 C): 4.08 분, m/z: 596.0 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 7.63-7.49 (m, 3H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.15 (td, J = 15.5, 13.5, 6.9 Hz, 5H), 6.95 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
98	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(3-(시아노메틸)옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		9%	(방법 A): 3.04 분, m/z: 653.0 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.31 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 4H), 7.01 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 1.59 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[0643]

101	N-(4-(4-아미노-7-(1-(1-(이소프로필(메틸)아미노)프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		46%	(방법 C): 2.16 분, m/z: 671.3 [M+H]+.	(400MHz, DMSO-d_6) 7.93 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 4H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 3H), 7.02-6.56 (m, 1H), 5.67-5.63 (m, 3H), 4.54-4.49 (m, 1H), 3.70 (s, 3 H), 2.83-2.67 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.58-1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.46-1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.95-0.84 (m, 6 H).
96	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(1-시아노사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-		43%	(방법 C): 2.94 분, m/z: 623.3 [M+H]+.	(400 MHz, DMSO-d_6) 10.59 (brs,1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-6.88 (m, 5H), 5.77 (brs, 2H), 5.66 (q, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[0644]

	플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드					
103	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1-(메틸-d3)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		19%	(방법 A): 2.54 분, m/z: 658.1 $[M+H]^+$.	(400MHz, DMSO-*d6*) 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H), 5.67-5.62 (m, 3H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.67 (s, 3 H), 3.13-3.10 (m, 3H), 2.11-2.00 (m, 5H), 1.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H).	중간체 E11

[0645]

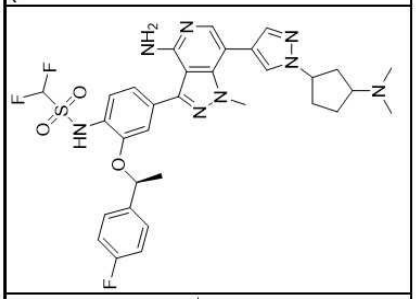
93	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		25%	(방법 A): 2.79 분, m/z: 641.3 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.03 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.1, 2H), 7.07 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 5.10 (tt, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.33-3.27 (m, 3H), 3.20 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	중간체 E16

[0646]

76	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		21%	(방법 A): 3.10 분, m/z: 655.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.13 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-6.82 (m, 5H), 5.74 (s, 2H), 5.67-5.63 (m, 1H), 5.26-5.19 (m, 1H), 4.27-4.22 (br, 2H), 4.06 (br, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.19-3.13 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	중간체 E17
92	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		18%	(방법 A): 3.05 분, m/z: 627.0 $[M+H]^+$.	(400 MHz, MeOD-*d4*) 7.94 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 3H), 6.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 5.51 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 5.09 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (td, J = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 8.9, 7.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	중간체 E18

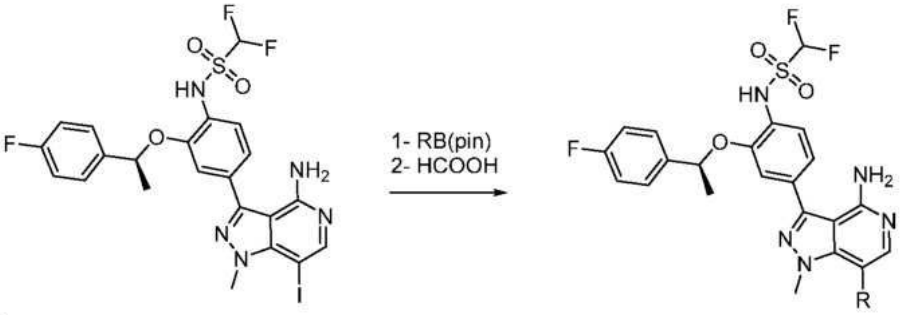
[0647]

77	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		33%	(방법 C): 3.00 분, m/z: 695.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-*d6*) 10.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 4 H), 7.00-6.87 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.67-5.63 (m, 1H), 5.17-5.09 (m, 1H), 3.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.74-3.71 (m, 5H), 3.40-3.35 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	중간체 E19
81	2-(4-(4-아미노-3-(4-((디플루오로메틸)설폰아미도)-3-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)-1H-피라졸-1-일)-N-이소프로필-N-메틸프로판아미드		36%	(방법 A): 2.66 분, m/z: 685.3 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO-*d6*) 10.61 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 4H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.19-6.86 (m, 5H), 5.75-5.74 (m, 2H), 5.70-5.63 (m, 1.5H), 5.58-5.53 (m, 0.5H), 4.67-4.60	중간체 E20

168	N-(4-(4-아미노-7-(1-(3-(디메틸아미노)사이클로펜틸)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		11%	(방법 A): 2.34 분, m/z: 669.2 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 54Hz, 1H), 5.75-5.62 (m, 3H), 4.88 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.32-1.74 (m, 7H), 1.54 (d, J = 6 Hz, 3H)	중간체 E22

[0648]

[0649] **중간체 A1B1과 Boc 보호된 보로네이트 에스테르 사이의 스즈키 반응에 이은 산성 탈보호에 대한 일반적인 절차 B**

[0650] 

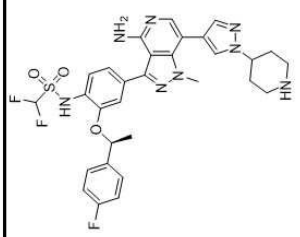
[0651] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 0.2 M) 중 N-(4-{4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(1 당량), Boc 보호된 보로네이트 에스테르(1.1 당량), Na_2CO_3(3 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(0.1 당량)의 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 밤새(또는 MW 조사 하의

80℃에서 2시간 동안) 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제하여 Boc 보호된 생성물을 생성하였다.

[0652] 고체를 순수(neat) HCOOH(2M)에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 또는 완료될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 포화 Na_2CO_3 수용액을 이용하여 pH=8로 조정하였다. 잔류물을 물로 추가로 희석하고 유기물을 EtOAc(3회)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH)에 이어 필요한 경우 분취용 HPLC(중성 조건 방법 C)로 정제하여 바람직한 생성물을 생성하였다.

[0653] 하기 화합물을 **일반적인 절차 B**에 따라 제조하였다.

[0654]

화합물 번호	명칭	구조	(2 단계에 걸친) 수율	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터	보로네이트 에스테르
화합물 59	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		17%	LCMS (방법 A): 2.72 분; m/z: 641.2 [M+H]$^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.89 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz,1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.32 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 5.64 - 5.62 (m, 3H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.34-3.32 (m, 2H), 3.02 - 2.96(m, 2H), 2.20-2.02 (m, 4H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	tert-부틸 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]피페리딘-1-카르복실레이트

[0655]

95	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(5-메틸피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		26%	(방법 A): 2.67 분, m/z: 655.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 9.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (s, 0.3H), 6.83 (s, 0.4H), 6.70 (s, 0.3H), 5.74 (s, 1H), 5.64 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.17 (d, J = 12.0Hz, 2H), 2.73 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	중간체 E12

[0656]

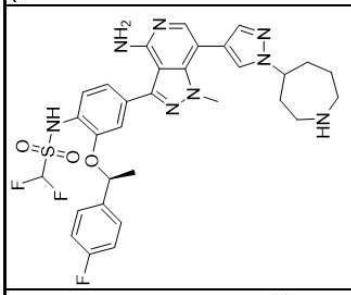
88	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(피롤리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		17%	(방법 A): 2.06 분, m/z: 641.2 [M+H]+.	(400 MHz, DMSO-*d*6): 7.96 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.87-6.86 (brs, 1H), 5.65-5.64 (m, 3H), 4.46-4.33 (m, 2 H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.31-3.09 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 1H), 1.84-1.81(m, 2H), 1.67-1.50 (m,4 H).	중간체 E13
94	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)		13%	(방법 A): 2.94 분, m/z: 613.0 [M+H]+.	(400 MHz, DMSO-*d*6): 9.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22-6.89 (m, 5H), 6.36 (s, 1H), 5.64 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.49 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.48-4.37 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).	tert-부틸 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-카복실레이트

[0657]

90	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		14%	(방법 A): 2.74 분, m/z: 613.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, MeOD-d_4): 8.29 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 5.57 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	3-tert-부틸 -6-브로모-6,7-디하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-5(4H)-카르복실레이트

[0658]

78	(S)-N-(4-(7-(1-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-1H-피라졸-4-일)-4-아미노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		26%	(방법 A): 2.75 분, m/z: 653.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.06 (m, 5H), 5.68 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 5.65 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.83 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.74-2.65 (m, 4H), 1.74 (d, J = 5.2 Hz, 3H).	중간체 E14

74	N-(4-(4-아미노-7-(1-(아제판-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		14%	(방법 C): 3.15 분, m/z: 655.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.52 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.38-6.10 (m, 1H), 5.67-5.60 (m, 3H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.91-2.70 (m, 3H), 2.11-1.97 (m, 6H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	중간체 E15

[0659]

[0660] 하기 화합물을 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 및 중간체 B2-B16을 이용하여 **일반적인 절차 A**에 따라 제조하였다.

[0661]

화합물 번호	명칭	구조	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터	중간체 B
121	(R)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 C); 3.10 분, m/z: 642.0 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 10.64 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 6.93 (d, J = 52.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.45 (tt, J = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.48 (td, J = 11.4, 3.5 Hz, 2H), 2.00 (td, J = 11.2, 10.3, 4.5 Hz, 4H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	B2

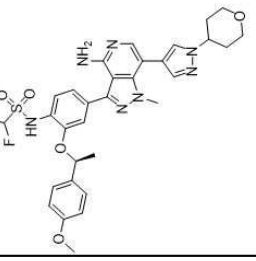
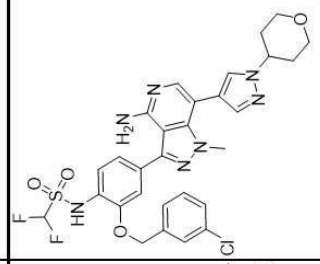
[0662]

122	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(3-클로로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A); 3.07 분, m/z: 658.0 [M+H]$^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.00 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.71-5.66 (m, 2H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.50-3.38 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 4H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	**B3**
118	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(2-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A); 2.98 분, m/z: 642.0 [M+H]$^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.06 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (s, 0.2H), 6.23 (s, 1.5H), 5.81 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.97 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.02-1.99 (m, 4H), 1.63 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	**B4**

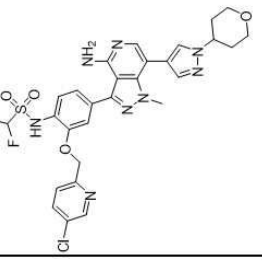
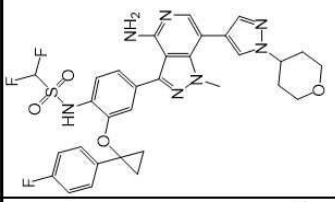
[0663]

102	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 3.11 분, m/z: 672.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, $CDCl_3$) 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 4.42 (tt, J = 10.7, 4.8 Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.81 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.15 (qd, J = 12.6, 11.8, 4.3 Hz, 4H).	**B5**
132	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-클로로-3-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 3.08 분, m/z: 662.0 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.04 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 14.4, 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.08-6.76 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.47 (tt, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (dt, J = 10.8, 5.4 Hz, 3H), 2.03 (q, J = 4.4 Hz, 3H).	**B6**

[0664]

129	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-메톡시페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A); 1.70 분, m/z: 652.2 $[M+H]^+$.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.23 (m, 3H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.08-5.51 (m, 3H), 4.49 (s, 1H), 4.00 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 3.74 (s,3H), 3.71 (s, 3H), 2.03 (d, J = 18.1 Hz, 5H), 1.60 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.38-1.17 (m, 3H).	**B7**
130	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((3-클로로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A); 3.17 분, m/z: 644.1 $[M+H]^+$.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.03 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.32 (m, 4H), 7.23 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.47 (tt, J = 10.5, 5.5 Hz, 1H), 3.98 (dt, J = 12.2, 3.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (dd, J = 11.2, 3.3 Hz, 2H), 2.03 (q, J = 4.4 Hz, 4H).	**B8**

[0665]

136	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((5-클로로피리딘-2-일)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.90 분, m/z: 645.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 22.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.99 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.54 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 5.1 Hz, 4H).	**B9**
140	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)사이클로프로폭시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 3.10 분, m/z: 654.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, $CDCl_3$) 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.35 (t, J = 53.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.40 (ddd, J = 15.8, 10.7, 4.5 Hz, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (td, J =11.6, 2.8 Hz, 2H), 2.20-2.02 (m, 5H), 1.43 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 3H).	**B10**

[0666]

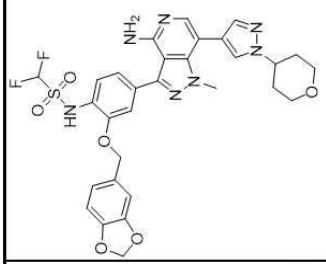
143	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(티아졸-2-일메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.77 분, m/z: 617.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, $CDCl_3$) 7.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.44 (dt, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65-3.53 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 4H)	**B11**
144	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-이소프로폭시페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 4.25 분, m/z: 562.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.73 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47 (td, J = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.02 (td, J = 10.8, 10.0, 4.0 Hz, 4H), 1.33 (d, J = 5.9 Hz, 6H).	**B12**

[0667]

150	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(사이클로헥실메톡시)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.40 분, m/z: 616.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, MeOD-*d4*) 7.91 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61-7.45 (m, 4H), 7.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.62 (t, *J* = 53.3 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 10.4, 5.0 Hz, 1H), 4.09 (dt, *J* = 11.5, 3.3 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (td, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.12 (q, *J* = 4.0 Hz, 3H), 1.95 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H), 1.42-1.22 (m, 6H), 1.12 (td, *J* = 12.1, 11.5, 4.4 Hz, 3H).	**B13**

[0668]

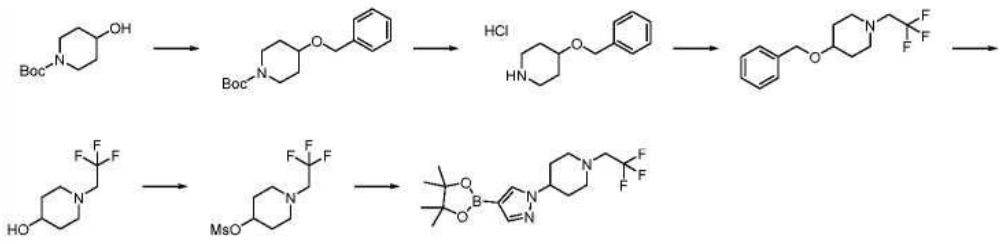
151	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(옥사졸-2-일메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.34 분, m/z: 601.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 10.98 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.51-5.43 (m, 1H), 4.00-3.97(m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 4H).	**B14**
137	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-클로로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 3.08 분, m/z: 658.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 10.66 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.46 (dt, J = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (ddd, J = 14.0, 10.8, 3.3 Hz, 2H), 2.06-1.97 (m, 4H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	**B15**

169	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.91 분, m/z: 654.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.04 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.77 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.98 (d, J = 12 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 4H).	B16

[0669]

[0670] **보로네이트 에스테르 중간체 E의 합성**

[0671] **중간체 E1:** 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘



[0672]

[0673] **단계 1:** tert-부틸 4-(벤질옥시)피페리딘-1-카르복실레이트

[0674] 건조 DMF(10 mL) 중 tert-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 4.96 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH(오일 중 60%, 238 mg, 9.92 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, (클로로메틸)벤젠(755 mg, 5.95 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)과 EtOAc(10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하고 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에

서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1, v/v)로 정제하여 표제 생성물(1.30 g, 92%)을 무색 오일로 생성하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): 7.27-7.18 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

[0675] **단계 2:** 4-(벤질옥시)피페리딘 하이드로클로라이드

[0676] 디옥산(5 mL) 중 tert-부틸 4-(벤질옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 4.46 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl(4M, 10 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(2.10 g, 100%)을 백색 고체로 생성하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, MeOD-d_4): 7.38-7.26 (m, 5H), 4.58 (s, 2H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H).

[0677] **단계 3:** 4-(벤질옥시)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘

[0678] DMF(15 mL) 중 4-(벤질옥시)피페리딘 하이드로클로라이드(2.1 g, 9.22 mmol)의 용액에 1,1,1-트리플루오로-2-요오도에탄(5.79 g, 27.6 mmol) 및 K_2CO_3(3.81 g, 27.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하의 130℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)과 EtOAc(10 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1, v/v)로 정제하여 표제 생성물(896 mg, 36%)을 황색 오일로 생성하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, MeOD-d_4): 7.36-7.24 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H).

[0679] **단계 4:** 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-올

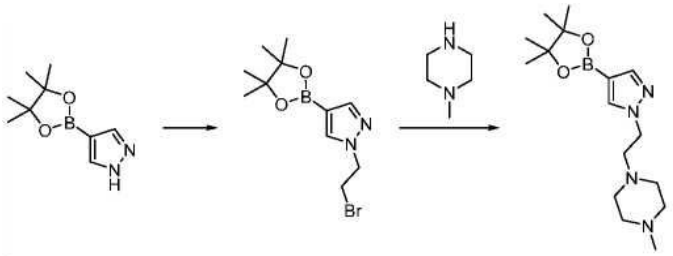
[0680] MeOH(10 mL) 중 4-(벤질옥시)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘(890 mg, 3.25 mmol)의 용액에 $Pd(OH)_2$(91.2 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 하의 55℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 유기물을 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(590 mg, 98%)을 무색 오일로 생성하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3.72-3.67 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 2H).

[0681] **단계 5:** 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘

[0682] DCM(10 mL) 중 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-올(590 mg, 3.22 mmol)의 용액에 Et_3N(1.45 g, 14.4 mmol)에 이어, MsCl(1.10 g, 9.66 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)과 DCM(10 mL) 사이에 분배하고 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 미정제 메실레이트(880 mg, 100%)를 황색 오일로 생성하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 4.78-4.73 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.01-2.94 (m, 7H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H).

[0683] 미정제 메실레이트를 DMF(10 mL)에 용해시키고, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(465 mg, 2.40 mmol), Cs_2CO_3(1.30 g, 4.00 mmol) 및 KI(44.3 mg, 267 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브의 100℃에서 밤새 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(2 x 40 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(PE/EtOAc = 70/30, v/v)로 정제하여 표제 생성물(70.0 mg, 7%)을 무색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 A): 1.36분, m/z: 360.2 $[M+H]^+$.

[0684] **중간체 E2:** 1-메틸-4-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에틸)피페라진



[0685]

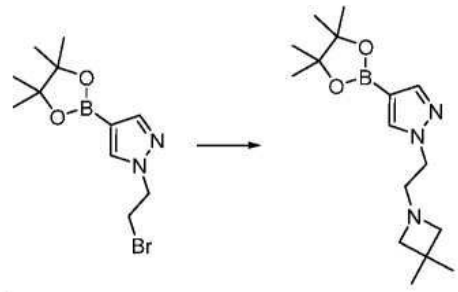
[0686] **단계 1:** 1-(2-브로모에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0687] DMSO(5 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(500 mg, 2.57 mmol)의 용액에 KOH(1.43 g, 25.6 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 1,2-디브로모에탄(9.63 g, 51.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 물(10 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1, v/v)로 정제하여 표제 생성물(320 mg, 41%)을 무색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.03분, m/z 301.1/303.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.99 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.52 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.26 (s, 12H).

[0688] **단계 2:** 1-메틸-4-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에틸)피페라진

[0689] MeCN(3 mL) 중 1-(2-브로모에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(100 mg, 332 μmol)의 용액에 1-메틸피페라진(49.8 mg, 498 μmol) 및 Cs_2CO_3(216 mg, 664 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90 ℃에서 6시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고, 유기물을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(60.0 mg, 56%)을 연황색 오일로 생성하였으며, 이를 추가 정제 없이 바로 사용하였다. LCMS(방법 B): 1.43분, m/z: 321.3 $[M+H]^+$.

[0690] **중간체 E3:** 1-(2-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

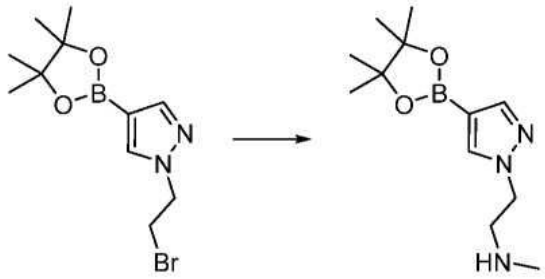


[0691]

[0692] **단계 1:** 1-(2-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0693] MeCN(3 mL) 중 1-(2-브로모에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(100 mg, 332 μmol)의 용액에 세슘 카르보네이트(540 mg, 1.66 mmol) 및 3,3-디메틸아제티딘 하이드로클로라이드(60.5 mg, 498 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 잔류물을 MeCN(2 x 3mL)으로 세척하였다. 조합한 여액을 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(105 mg, >100%)을 연황색 고체로 생성하였다. 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LCMS (방법 A): 0.32분; m/z: 307.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.88 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 2.81-2.80 (m, 4H), 2.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.26-1.24 (m, 12H), 1.12 (s, 6H).

[0694] **중간체 E4:** N-메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에탄-1-아민

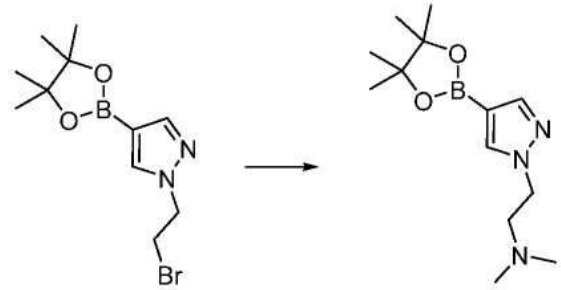


[0695]

[0696] **단계 1:** N-메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에탄-1-아민

[0697] MeCN(3 mL) 중 1-(2-브로모에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(100 mg, 332 μmol)의 용액에 메틸아민 하이드로클로라이드(44.1 mg, 664 μmol), Cs_2CO_3(540 mg, 1.66 mmol) 및 KI(5.51 mg, 33.2 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에서 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여액을 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(118 mg, >100%)을 황색 오일로 생성하였다. 다음 단계에서 미정제물로서 사용하였다. LCMS(방법 A): 0.30분; m/z 169.9 $[M+H]^+$.

[0698] **중간체 E5:** N,N-디메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에탄-1-아민

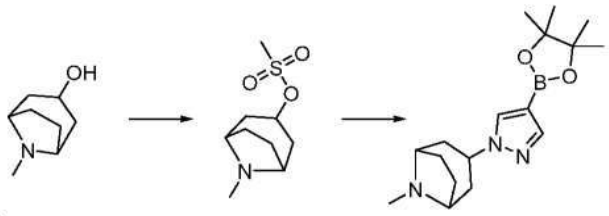


[0699]

[0700] **단계 1:** N,N-디메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에탄-1-아민

[0701] MeCN(3 mL) 중 1-(2-브로모에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(100 mg, 0.332 mmol)의 용액에 디메틸아민(22.4 mg, 0.498 mmol), Cs_2CO_3(540 mg, 1.66 mmol) 및 KI(5.51 mg, 0.033 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하의 90에서 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 제거하고, EtOAc(5 mL)로 세척하고 조합한 유기물을 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(120 mg, >100%)을 흑색 오일로 제공하였다. 다음 단계에서 미정제물로서 바로 사용하였다. LCMS(방법 A): 0.45분, m/z 266.1 $[M+H]^+$.

[0702] **중간체 E6:** 8-메틸-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]-8-아자바이사이클로[3.2.1] 옥탄



[0703]

[0704] **단계 1:** 8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일 메탄설포네이트

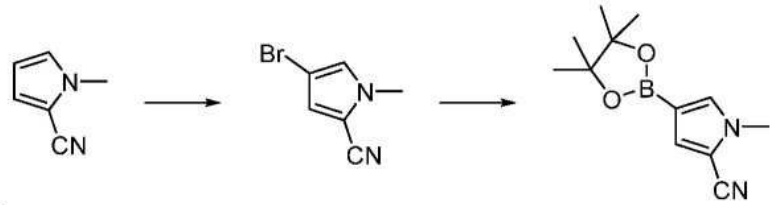
[0705] DCM(30 mL) 중 8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-올(3 g, 21.2 mmol) 및 Et_3N(5.57 g, 55.1 mmol)의 혼합물을 0℃에서 교반하였다. MsCl(3.14 g, 27.5 mmol)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(40 mL)에 붓고 EtOAc(40 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 미정제 표제 생성물(2.00 g, 9.11 mmol)을 주황색 고체로 생성하였다. 다음 단계에

서 미정제물로서 사용하였다. LCMS(방법 A): 0.72분, m/z 219.9 $[M+H]^+$.

[0706] **단계 2:** 8-메틸-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄

[0707] MeCN(10 mL) 중 8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일 메탄설포네이트(500 mg, 2.27 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(440 mg, 2.27 mmol) 및 K_2CO_3(941 mg, 6.81 mmol)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 물(40 mL)에 붓고 EtOAc(40 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc; 4/1 내지 1/4)로 정제하여 표제 생성물(200 mg, 28%)을 갈색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 B): 2.58분, m/z 318.2 $[M+H]^+$

[0708] **중간체 E7:** 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤-2-카르보니트릴

[0709] 

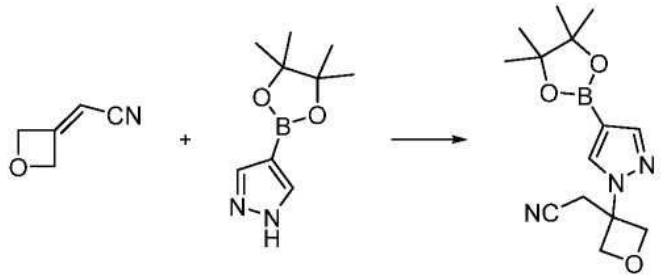
[0710] **단계 1:** 4-브로모-1-메틸-1H-피롤-2-카르보니트릴

[0711] DMF(5 mL) 중 1-메틸-1H-피롤-2-카르보니트릴(500 mg, 4.71 mmol)의 용액에 NBS(838 mg, 4.71 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc; 4:1)로 정제하여 표제 생성물(700 mg, 80%)을 백색 고체로 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.81 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.77 (s, 3H).

[0712] **단계 2:** 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤-2-카르보니트릴

[0713] 탈기된 1,4-디옥산(10 mL) 중 4-브로모-1-메틸-1H-피롤-2-카르보니트릴(300 mg, 1.62 mmol), B_2pin_2(431 mg, 1.70 mmol) 및 AcOK(476 mg, 4.86 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$(74.1 mg, 81.0 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc; 2:1)로 정제하여 표제 생성물(200 mg, 53%)을 백색 고체로 생성하였다. 질량 이온 없음

[0714] **중간체 E8:** 2-{3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]옥세탄-3-일}아세토니트릴

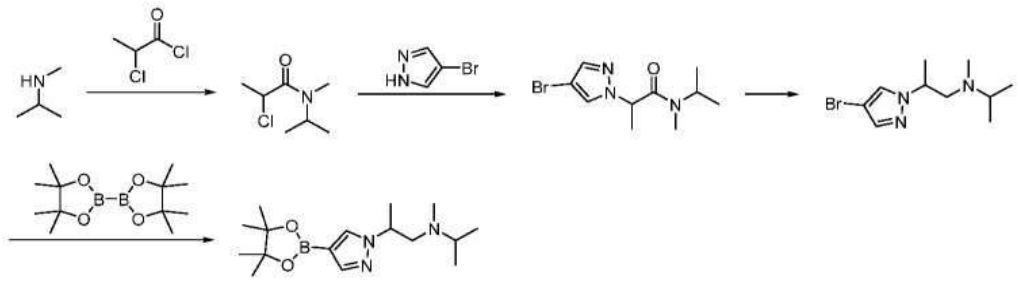
[0715] 

[0716] **단계 1:** 2-{3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]옥세탄-3-일}아세토니트릴

[0717] MeCN(15 mL) 중 2-(옥세탄-3-일리덴)아세토니트릴(200 mg, 2.10 mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(520 mg, 2.68 mmol)의 혼합물에 DBU(639 mg, 4.20 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 물(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(PE:EtOAc; 4:1)로 정제하여 표제 생성물(250 mg, 41%)을 황색 오일로 생성하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.01 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.74 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.27 (s, 12H).

[0718] **중간체 E9:** N-이소프로필-N-메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판-1-아민



[0719]

[0720] **단계 1:** 2-클로로-N-이소프로필-N-메틸프로판아미드

[0721] DCM(14 mL) 중 메틸(프로판-2-일)아민(1 g, 13.6 mmol)의 용액에 Et_3N(2.28 g, 22.6 mmol)에 이어 2-클로로프로파노일 클로라이드(1.43 g, 11.3 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 용액을 N_2 하의 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc(50 mL)로 희석하고, 물(10 mL) 및 염수(3 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(1.70 g, 76%)을 백색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 C): 0.74분; m/z: 163.9 $[M+H]^+$

[0722] **단계 2:** 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-N-이소프로필-N-메틸프로판아미드

[0723] DMF(25 mL) 중 2-클로로-N-메틸-N-(프로판-2-일)프로판아미드(1.56 g, 9.53 mmol)의 용액에 4-브로모-1H-피라졸(1.16 g, 7.94 mmol) 및 K_2CO_3(3.28 g, 23.8 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 N_2 하의 130℃에서 밤새 교반하였다. 용액을 물(25 mL)로 희석하고 유기물을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAC; 5:1)로 정제하여 표제 생성물(2.00 g, 76%)을 무색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 C): 1.20분; m/z: 275.9 $[M+H]^+$

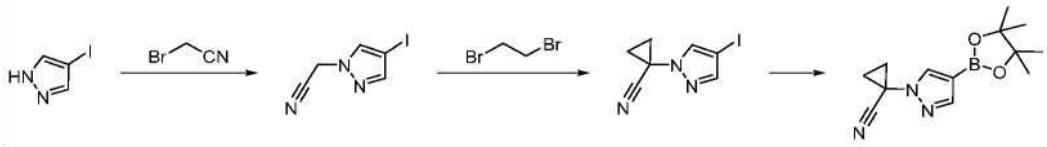
[0724] **단계 3:** 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-N-이소프로필-N-메틸프로판-1-아민

[0725] THF(8 mL) 중 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-N-메틸-N-(프로판-2-일)프로펜아미드(500 mg, 1.82 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$(138 mg, 3.64 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 N_2 하의 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물(25 mL)로 희석하고 유기물을 EtOAC(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH; 100/1)로 정제하여 표제 생성물(205 mg, 43%)을 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 C): 0.29분; m/z 259.9 $[M+H]^+$

[0726] **단계 4:** 메틸(프로판-2-일){2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]프로필}아민

[0727] 1,4-디옥산(4 mL) 중 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-N-이소프로필-N-메틸프로판-1-아민(100 mg, 384 μmol)의 용액에 B_2pin_2(146 mg, 576 μmol), $Pd(dppf)Cl_2$(28.0 mg, 38.4 μmol) 및 AcOK(94.2 mg, 960 μmol)를 첨가하였다. 용액을 N_2 하의 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 표제 화합물(18.0 mg, 15%)을 백색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 C): 0.36분; m/z: 307.9 $[M+H]^+$

[0728] **중간체 E10:** 1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)사이클로프로판-1-카르보니트릴

[0729] 

[0730] **단계 1:** 2-(4-요오도-1H-피라졸-1-일)아세토니트릴

[0731] DMF(10 mL) 중 4-요오도-1H-피라졸(1 g, 5.15 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.42 g, 10.3 mmol) 및 2-브로모아세토니트릴(678 mg, 5.66 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하고 조합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc; 5:1)로 정제하여 표제 생성물(1.10 g, 92%)을 백색 고체로 생성하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.02 (s,1H), 7.68 (s, 1H), 5.49 (s, 2H).

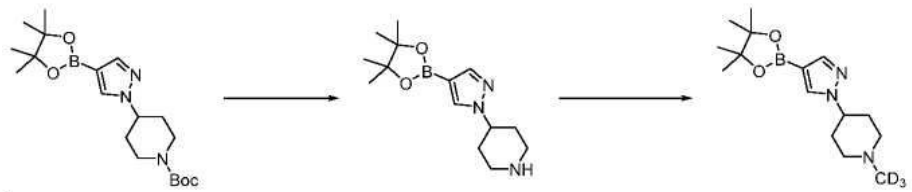
[0732] **단계 2:** 1-(4-요오도-1H-피라졸-1-일)사이클로프로판-1-카르보니트릴

[0733] DMSO(8 mL) 중 2-(4-요오도-1H-피라졸-1-일)아세토니트릴(1.1 g, 4.72 mmol)의 용액에 NaH(오일 중 60%, 451 mg, 18.8 mmol)를 0℃에서 첨가하고 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. DMSO(2 mL) 중 1,2-디브로모에탄(2.64 g, 14.1 mmol)을 적가하고 반응물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(10 mL)로 켄칭하고 유기물을 EtOAc(30 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE: EtOAc; 10/1)로 정제하여 표제 생성물(274 mg, 22%)을 황색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 E): 0.95분; m/z: 259.9 $[M+H]^+$

[0734] **단계 3:** 1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)사이클로프로판-1-카르보니트릴

[0735] 탈기된 DMSO(10 mL) 중 1-(4-요오도-1H-피라졸-1-일)사이클로프로판-1-카르보니트릴(255 mg, 984 μmol)의 용액에 $B_2(pin)_2$(373 mg, 1.47 mmol), Pd(dppf)Cl2(71.9 mg, 98.3 μmol) 및 AcOK(289 mg, 2.95 mmol)를 실온에서 첨가하고 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 mL)와 EtOAc(10 mL) 사이에 분배하고, 층을 분리시켰다. 수성 분획을 EtOAc(30 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE: EtOAc; 20/1 내지 5/1)로 정제하여 표제 생성물(150 mg, 59%)을 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 E): 1.03분; m/z: 259.9 $[M+H]^+$

[0736] **중간체 E11:** 1-(메틸-d3)-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘

[0737] 

[0738] **단계 1:** 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘

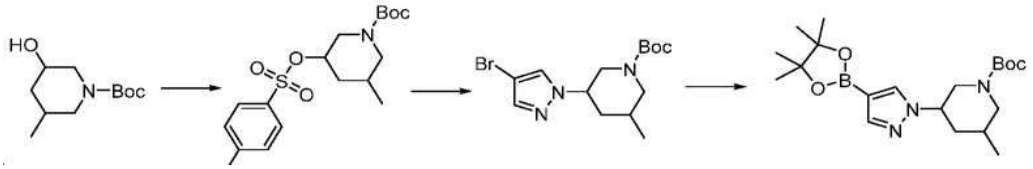
[0739] HCOOH(2 mL) 중 tert-부틸 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]피페리딘-1-카르복실레이트(377 mg, 999 μmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 포르메이트 염(270 mg, 97%)으로 무색 오일로서 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.17분, m/z 278.1 $[M+H]^+$

[0740] **단계 2:** 1-(메틸-d3)-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘

[0741] MeCN(5 mL) 중 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]피페리딘(270 mg, 974 μmol)의 용액에 K_2CO_3(134 mg, 974 μmol) 및 CD_3I(141 mg, 974 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(290 mg, >100%)을 백색 고체로 생성하였다.

다음 단계에서 미정제물로서 사용하였다. LCMS(방법 A): 2.09분, m/z 295.1 $[M+H]^+$

[0742] **중간체 E12:** tert-부틸 3-메틸-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1 -카르복실레이트

[0743] 

[0744] **단계 1:** tert-부틸 3-메틸-5-(토실옥시)피페리딘-1-카르복실레이트

[0745] DCM(10 mL) 및 피리딘(10 mL) 중 tert-부틸 3-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(575 mg, 2.67 mmol)의 용액에 TsCl(610 mg, 3.20 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc; 25/1)로 정제하여 표제 생성물(800 mg, 81%)을 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 4.28분; 392.2 $[M+Na]^+$

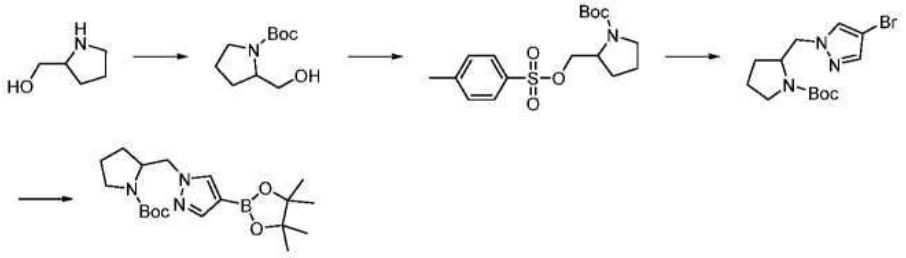
[0746] **단계 2:** tert-부틸 3-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트

[0747] DMF(10 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-5-(토실옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(500 mg, 1.35 mmol)의 용액에 4-브로모-1H-피라졸(257 mg, 1.75 mmol) 및 Cs_2CO_3(1.31 g, 4.05 mmol)를 첨가하였다. N_2 하의 100℃에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc; 5/1)로 정제하여 표제 생성물(230 mg, 50%)을 무색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 A): 4.19분; m/z: 288.0, 290.0 $[M+H]^+$

[0748] **단계 3:** tert-부틸 3-메틸-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트

[0749] DME(10 mL) 중 tert-부틸 3-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(200 mg, 0.581 mmol)의 용액에 AcOK(113 mg, 1.16 mmol), B_2pin_2(221 mg, 871 μmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(42.4 mg, 58.0 μmol)를 첨가하였다. N_2 하의 100℃에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(100 mL)로 희석하고 EtOAc(100 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(400 mg, >100%)을 흑색 오일로 생성하였다. 다음 단계에서 미정제물로서 사용하였다. LCMS(방법 A): 3.50분; m/z: 392.3 $[M+H]^+$

[0750] **중간체 E13:** tert-부틸 2-((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0751] 

[0752] **단계 1:** tert-부틸 2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0753] DCM(5 mL) 중 (피롤리딘-2-일)메탄올(500 mg, 4.94 mmol)의 용액에 Et_3N(2.49 g, 24.7 mmol)에 이어 Boc_2O(1.29 g, 5.92 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA, 1:1)로 정제하여 표제 생성물(850 mg, 85%)을 황색 오일로 생성하였다.

[0754] **단계 2:** tert-부틸 2-{[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]메틸}피롤리딘-1-카르복실레이트

[0755] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트(850 mg, 4.22 mmol)의 용액에

TsCl(2.40 g, 12.6 mmol) 및 Et_3N(2.56 g, 25.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고 유기물을 DCM(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA, 4:1)로 정제하여 표제 생성물(1.40 g, 93%)을 황색 오일로 생성하였다.

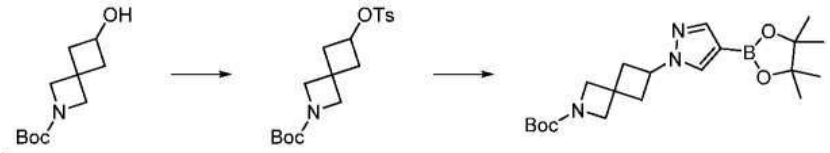
[0756] **단계 3:** tert-부틸 2-[(4-브로모-1H-피라졸-1-일)메틸]피롤리딘-1-카르복실레이트

[0757] DMF(10 mL) 중 tert-부틸 2-{[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]메틸}피롤리딘-1-카르복실레이트(1.4 g, 3.93 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(3.80 g, 11.7 mmol) 및 4-브로모-1H-피라졸(692 mg, 4.71 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고 유기물을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA, 2:1)로 정제하여 표제 생성물(1.30 g, 100%)을 무색 오일로 생성하였다.

[0758] **단계 4:** tert-부틸 2-((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0759] DME(10 mL) 중 tert-부틸 2-[(4-브로모-1H-피라졸-1-일)메틸]피롤리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 3.93 mmol)의 용액에 AcOK(1.14 g, 11.7 mmol), $B_2(pin)_2$(1.19 g, 4.71 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(287 mg, 393 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc, 3:1)로 정제하여 표제 화합물(1.0 g, 67%)을 무색 오일로 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.82 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.22-4.13 (m, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 4H), 1.41-1.37 (m, 9H), 1.24 (s, 12 H)

[0760] **중간체 E14:** 6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트

[0761] 

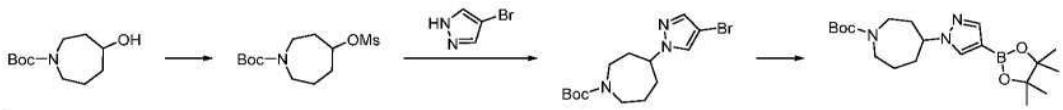
[0762] **단계 1:** tert-부틸 6-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트

[0763] DCM/피리딘(4/1, 100 mL) 중 tert-부틸 6-하이드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(3.0 g, 14.0 mmol)의 용액에 TsCl(2.93 g, 15.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 물(50 mL)을 첨가하고 유기물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(PE:EA; 5:1)로 정제하여 표제 생성물(3.00 g, 58%)을 백색 고체로 생성하였다.

[0764] **단계 2:** tert-부틸 6-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트

[0765] DMF(40 mL) 중 tert-부틸 6-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(1.2 g, 3.26 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(2.12 g, 6.52 mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(632 mg, 3.26 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA; 3:1)로 정제하여 표제 생성물(800 mg, 63%)을 황색 고체로 생성하였다.

[0766] **중간체 E15:** tert-부틸 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제판-1-카르복실레이트

[0767] 

[0768] **단계 1:** tert-부틸 4-((메틸설포닐)옥시)아제판-1-카르복실레이트

[0769] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 4-하이드록시아제판-1-카르복실레이트(860 mg, 3.99 mmol)의 0℃ 용액에 Et_3N(808 mg, 7.98 mmol) 및 MsCl(684 mg, 5.98 mol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 하의 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고 유기물을 DCM(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물(1.1 g, 94%)을 황색 오일로 생성하였다. ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6): 3.36-3.32(m, 3H), 3.22 (brs, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 4H), 1.64-1.61(m, 1H), 1.40 (s, 9H).

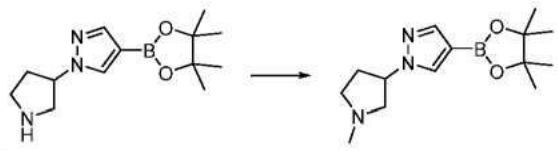
[0770] **단계 2:** tert-부틸 4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)아제판-1-카르복실레이트

[0771] DMF(15 mL) 중 tert-부틸 4-(메탄설포닐옥시)아제판-1-카르복실레이트(1.1 g, 3.74 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(3.64 g, 11.2 mmol) 및 4-브로모-1H-피라졸(549 mg, 3.74 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc; 5:1)로 정제하여 표제 생성물(1.0 g, 77%)을 황색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 A): 1.20분; m/z 287.7, 289.7 $[M+H-t\mathrm{Bu}]^+$. ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6): 8.03 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.03-1.81 (m, 5H), 1.61-1.62 (m,1H), 1.41 (s, 9H).

[0772] **단계 3:** tert-부틸 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제판-1-카르복실레이트

[0773] 탈기된 1,4-디옥산(15 mL) 중 tert-부틸 4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)아제판-1-카르복실레이트(700 mg, 2.03 mmol), AcOK(595 mg, 6.08 mmol), $B_2(pin)_2$(771 mg, 3.04 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(147 mg, 202 μmol)의 혼합물을 N_2 하의 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc; 5:1)로 정제하여 표제 화합물(700 mg, 1.78 mmol)을 황색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 A): 1.80분; m/z 391.9 $[M+H]^+$

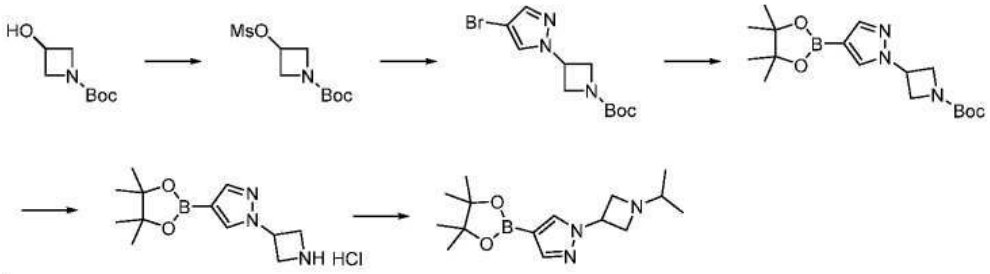
[0774] **중간체 E16:** 1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0775] 

[0776] **단계 1:** 1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0777] DCM(10 mL) 중 1-(피롤리딘-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(200 mg, 760 μmol), 포름알데히드(184 mg, 2.28 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$(1.28 g, 6.07 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(PE/EA: 95/5)로 정제하여 표제 생성물(140 mg, 67%)을 황색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.04분; m/z 278.2 $[M+H]^+$

[0778] **중간체 E17:** 1-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



[0779]

[0780] **단계 1:** tert-부틸 3-((메틸설포닐)옥시)아제티딘-1-카르복실레이트

[0781] DCM(50 mL) 중 tert-부틸 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(5.0 g, 28.9 mmol) 및 Et_3N(8.75 g, 86.60 mmol)의 혼합물에 0℃에서 MsCl(4.94 g, 43.30 mmol)을 첨가하고 반응물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하고 유기물을 DCM(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물(7.2 g, >100%)을 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 C): 1.07분; m/z 195.8 $[M+H-t\text{bu}]^+$

[0782] **단계 2:** tert-부틸 3-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[0783] DMF(200 ml) 중 tert-부틸 3-((메틸설포닐)옥시)아제티딘-1-카르복실레이트(7.2 g, 28.65 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(27.9 g, 85.95 mmol) 및 4-브로모-1H-피라졸(4.63 g, 31.51 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 물(200 mL)을 첨가하고 유기물을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc; 5/1)로 정제하여 표제 화합물(7.7 g)을 생성하였다. LCMS(방법 C): 0.79분; m/z 245.0 $[M+H-t\text{bu}]^+$

[0784] **단계 3:** tert-부틸 3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[0785] 탈기된 1,4-디옥산(500 mL) 중 tert-부틸 3-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(7.7 g, 25.48 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(1.86 g, 2.55 mmol) 및 AcOK(7.49 g, 76.44 mmol)의 혼합물에 $B_2(pin)_2$(9.71 g, 38.22 mmol)를 첨가하고 반응물을 N_2 하의 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc; 3:1)로 정제하여 표제 화합물(8.2 g)을 무색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 C): 1.04분; m/z 293.5 $[M+H-t\text{bu}]^+$

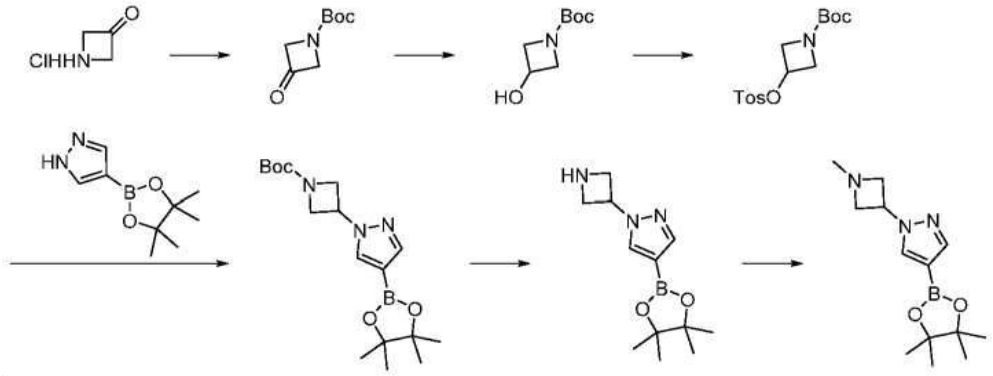
[0786] **단계 4:** 1-(아제티딘-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 하이드로클로라이드

[0787] 1,4-디옥산(10 mL) 중 tert-부틸 3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(8.2 g, 23.47 mmol)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4M; 20 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(6.7 g)을 황색 오일로 제공하였다. LCMS(방법 C): 0.76분; m/z 250.2 $[M+H]^+$

[0788] **단계 5:** 1-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0789] MeCN(10 mL) 중 1-(아제티딘-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(500 mg, 2.00 mmol)의 용액에 2-요오도프로판(1.01 g, 6.00 mmol) 및 K_2CO_3(276 mg, 2.00 mmol)를 첨가하고 반응물을 45℃에서 밤새 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고 유기물을 EtOAc(2 x 40 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH; 50/1)로 정제하여 표제 생성물(70 mg)을 무색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 C): 0.44분; m/z 292.1 $[M+H]^+$

[0790] **중간체 E18:** 1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



[0791]

[0792] **단계 1:** tert-부틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트

[0793] DCM(40 mL) 중 아제티딘-3-온 하이드로클로라이드(1 g, 9.29 mmol), Boc_2O(3.03 g, 13.9 mmol) 및 Et_3N(2.81 g, 27.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(1.17 g, 73.5%)을 황색 오일로 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 4.67 (s, 4H), 1.42 (s, 9H).

[0794] **단계 2:** tert-부틸 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트

[0795] MeOH(80 mL) 중 tert-부틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트(6.77 g, 39.5 mmol) 및 $NaBH_4$(2.98 g, 79.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(4.30 g, 63%)을 황색을 띤 오일로 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 5.62 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.36 (qt, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

[0796] **단계 3:** tert-부틸 3-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]아제티딘-1-카르복실레이트

[0797] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(2 g, 11.5 mmol), TsCl(2.28 g, 12.0 mmol) 및 Et_3N(2.32 g, 23.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 염수(50 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(1.25 g, 33%)을 무색 오일로 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.08 (tt, J = 6.6, 3.9 Hz, 1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.81-3.67 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

[0798] **단계 4:** tert-부틸 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실레이트

[0799] DMF(40 mL) 중 tert-부틸 3-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]아제티딘-1-카르복실레이트(1.45 g, 4.42 mmol), Cs_2CO_3(2.88 g, 8.84 mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(1.28 g, 6.63 mmol)의 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(150 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc; 10:1)로 정제하여 표제 생성물(750 mg, 49%)을 황색 오일로 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.07 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.22 (ddd, J = 13.2, 8.0, 5.3 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (s, 12H).

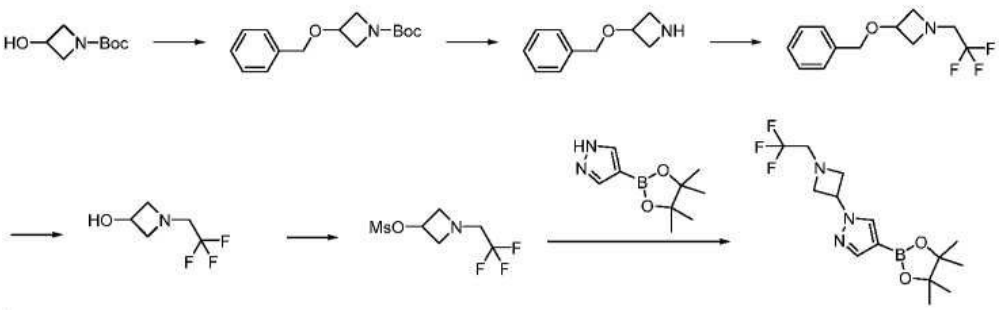
[0800] **단계 5:** 1-(아제티딘-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0801] 수성 HCl(1M, 2 mL) 중 tert-부틸 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실레이트(500 mg, 1.43 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(350 mg, 1.40 mmol, 98.3%)을 황색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 A): 1.03분, m/z 250.0 $[M+H]^+$.

[0802] **단계 6:** 1-(1-메틸아제티딘-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0803] DCM(30 mL) 중 1-(아제티딘-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(500 mg, 1.40 mmol), 파라포름알데히드(337 mg, 4.19 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$(2.37 g, 11.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 용액을 DCM(30 mL)으로 희석한 후 포화 수성 $NaHCO_3$(30 mL)를 첨가하였다. 수성 층을 DCM/MeOH 혼합물(9:1; 3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(70 mg, 19%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 1.39분, m/z 264.1 $[M+H]^+$.

[0804] **중간체 E19:** 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)-1H-피라졸



[0805]

[0806] **단계 1:** tert-부틸 3-(벤질옥시)아제티딘-1-카르복실레이트

[0807] DMF(50 mL) 중 tert-부틸 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(5 g, 28.9 mmol)의 0℃ 용액에 NaH(오일 중 60%, 2.3 g, 57.8 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 벤질 클로라이드(4.4 g, 34.7 mmol)를 용액에 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물(250 mL)을 첨가하고 유기물을 EtOAc(2 x 300 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(7.1 g, 93%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS(방법 C): 1.53분; m/z 208 $[M+H-t\text{Bu}]^+$

[0808] **단계 2:** 3-(벤질옥시)아제티딘

[0809] DCM(30 mL) 중 tert-부틸 3-(벤질옥시)아제티딘-1-카르복실레이트(4.8 g, 18.2 mmol)의 용액에 TFA(10 mL)를 첨가하고 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 MeOH(3 mL)에 용해시켰다. 포화 수성 $NaHCO_3$를 첨가하여 pH를 pH = 8로 조정하였다. 유기물을 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하고, 조합한 유기물을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(4.10 g, >100%)을 무색 오일로 생성하였다. 다음 단계에서 미정제물로서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.36-7.35 (m, 5H), 4.46 (s, 2H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H).

[0810] **단계 3:** 3-(벤질옥시)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘

[0811] DMF(3 mL) 중 3-(벤질옥시)아제티딘(200 mg, 1.22 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-2-요오도에탄(768 mg, 3.66 mmol)의 용액에 K_2CO_3(337 mg, 2.44 mmol)를 첨가하고 반응물을 130℃에서 90분 동안 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하고, 유기물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc; 10:1)로 정제하여 표제 화합물(80 mg, 27%)을 연황색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 A): 1.82분; m/z: 246.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.37-7.29 (m, 5H), 4.39 (s, 2H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 4H).

[0812] **단계 4:** 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-올

[0813] MeOH(10 mL) 중 3-(벤질옥시)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘(130 mg, 530 μmol)의 용액에 $Pd(OH)_2$(37.2 mg, 265 μmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 H_2 하에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과시키고,

여액을 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(80.0 mg, 97%)을 무색 오일로 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 5.37 (s, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 2H).

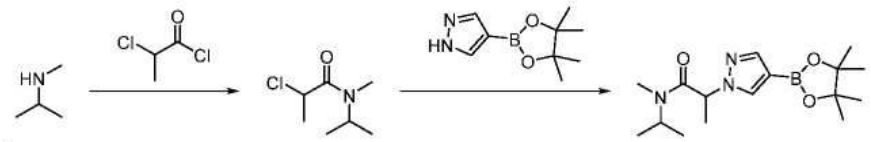
[0814] **단계 5:** 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일 메탄설포네이트

[0815] DCM(5 mL) 중 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-올(80 mg, 515 μmol)의 0℃ 용액에 Et_3N(103 mg, 1.02 mmol) 및 MsCl(70.7 mg, 618 μmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 물(10 mL)에 붓고 DCM(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(100 mg, 83%)을 연황색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 C): 0.72분; m/z: 233.8 $[M+H]^+$

[0816] **단계 6:** 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-[1-(2,2,2--트리플루오로에틸)아제티딘-3-일]-1H-피라졸

[0817] DMF(2 mL) 중 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일 메탄설포네이트(500 mg, 2.14 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.04 g, 3.21 mmol), KI(935 mg, 0.21 mmol) 및 4-(4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(372 mg, 1.92 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고 유기물을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA; 5:1 내지 1:1)로 정제하여 표제 생성물(130 mg, 20%)을 무색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 C): 1.25분; m/z: 331.9 $[M+H]^+$

[0818] **중간체 E20:** N-메틸-N-(프로판-2-일)-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H피라졸-1-일]프로펜아미드

[0819] 

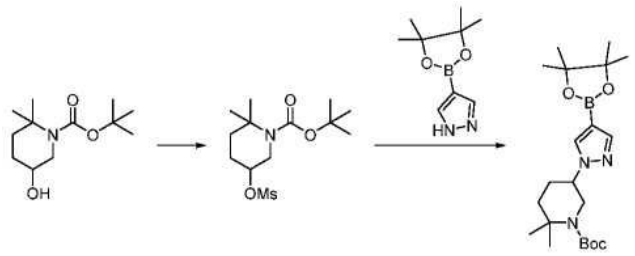
[0820] **단계 1:** 2-클로로-N-메틸-N-(프로판-2-일)프로판아미드 생성

[0821] DCM(14 mL) 중 메틸(프로판-2-일)아민(1 g, 13.6 mmol)의 용액에 Et_3N(2.28 g, 22.6 mmol) 및 2-클로로프로파노일 클로라이드(1.43 g, 11.3 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 용액을 N_2 하의 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물(20 mL)과 DCM(20 mL) 사이에 분배한 후, 유기물을 수집하고, 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc; 5/1)로 정제하여 표제 생성물(1.46 g, 66%)을 백색 오일로 생성하였다.

[0822] **단계 2:** N-메틸-N-(프로판-2-일)-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]프로판아미드

[0823] DMF(25 mL) 중 2-클로로-N-메틸-N-(프로판-2-일)프로판아미드(1.45 g, 8.86 mmol)의 용액에 K_2CO_3(3.05 g, 22.1 mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H피라졸(1.43 g, 7.38 mmol)을 첨가하였다. 용액을 N_2 하의 130℃에서 밤새 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하고 유기물을 EtOAC(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAC, 5/1)로 정제하여 표제 생성물(1.46 g, 51%)을 백색 고체로 생성하였다.

[0824] **중간체 E21:** tert-부틸 2,2-디메틸-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0825]

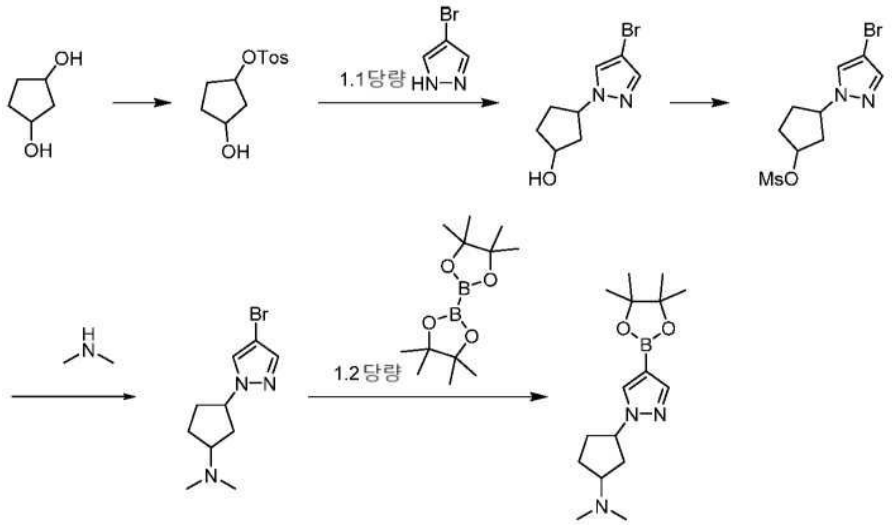
[0826] **단계 1:** tert-부틸 2,2-디메틸-5-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트

[0827] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 5-하이드록시-2,2-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 218 μmol)의 혼합물에 Et_3N(51.7 mg, 654 μmol) 및 MsCl(29.8 mg, 261 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 유기물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수(10 mL)로 세척하고 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물(60.0 mg, 89%)을 무색 오일로 생성하였다.

[0828] **단계 2:** tert-부틸 2,2-디메틸-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트

[0829] DMF(15 mL) 중 tert-부틸 2,2-디메틸-5-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(370 mg, 1.20 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(242 mg, 1.25 mmol) 및 Cs_2CO_3(779 mg, 2.40 mmol)의 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 EtOAc(10 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 99/1)로 정제하여 표제 생성물을 황색 고체로 생성하였다.

[0830] **중간체 E22:** N,N-디메틸-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로펜탄-1-아민



[0831]

[0832] **단계 1:** 3-하이드록시사이클로펜틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트

[0833] DCM(5 mL) 중 사이클로펜탄-1,3-디올(1 g, 9.79 mmol), Et_3N(3.95 g, 39.1 mmol) 및 TsCl(1.94 g, 10.2 mmol)의 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc= 2:1)로 정제하여 표제 생성물(1.20 g, 48%)을 황색 오일로 제공하였다. LCMS(방법 A): 2.93분, m/z 279.0 $[M+Na]^+$

[0834] **단계 2:** 3-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)사이클로펜탄-1-올

[0835] DMF(30 mL) 중 3-하이드록시사이클로펜틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트(1.2 g, 4.68 mmol), Cs_2CO_3(2.77 g, 4.68

mmol) 및 4-브로모-1H-피라졸(687 mg, 4.68 mmol)의 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 물(30 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 표제 생성물(750 mg, 69%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 4.25분; m/z 231.0 $[M+H]^+$

[0836] **단계 3:** 3-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)사이클로펜틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트

[0837] DCM(5 mL) 중 3-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)사이클로펜탄-1-올(750 mg, 3.24 mmol), Et_3N(1.30 g, 12.9 mmol) 및 TsCl(739 mg, 3.88 mmol)의 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 2:1)로 정제하여 표제 생성물(100 mg, 8%)을 황색 오일로 제공하였다. LCMS(방법 A): 2.93분, m/z 386.0 $[M+H]^+$.

[0838] **단계 4:** 3-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸사이클로펜탄-1-아민

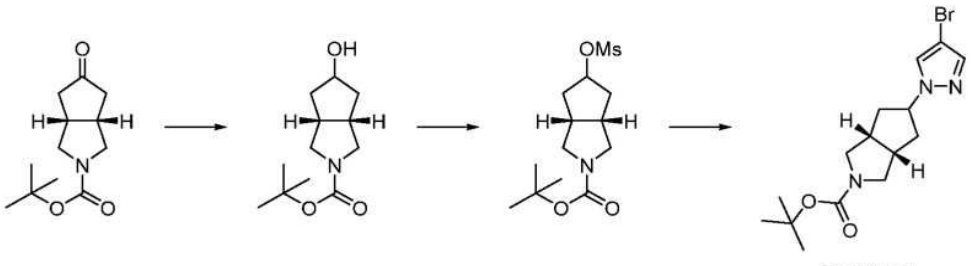
[0839] DMF(3 mL) 중 3-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)사이클로펜틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트(100 mg, 259 μmol) 및 K_2CO_3(253 mg, 777 μmol)의 혼합물에 디메틸아민(1.2 당량)을 첨가하고 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 물(30 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 표제 생성물(110 mg, >100%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 B): 1.00분; m/z 258.0 $[M+H]^+$.

[0840] **단계 5:** N,N-디메틸-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로펜탄-1-아민

[0841] 탈기된 1,4-디옥산(2 mL) 중 3-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸사이클로펜탄-1-아민(110 mg, 426 μmol), $B_2(pin)_2$(129 mg, 511 μmol), $Pd(dppf)Cl_2$(31.1 mg, 42.6 μmol) 및 AcOK(83.6 mg, 852 μmol)의 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 표제 생성물(60 mg, 46%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 B): 3.5분; m/z 306.0 $[M+H]^+$

[0842] **할로게노피라졸 중간체 F의 합성**

[0843] **중간체 F1:** tert-부틸 (3aR,6aS)-5-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-2-카르복실레이트



중간체 F1

[0844]

[0845] **단계 1:** tert-부틸 (3aR,6aS)-5-하이드록시-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-2-카르복실레이트

[0846] MeOH(50 mL) 중 tert-부틸 (3aR,6aS)-5-옥소-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-2-카르복실레이트(2.3 g, 10.2 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(1.92 g, 50.9 mmol)를 첨가하고 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 DCM(10 mL)과 H_2O(10 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 제거하고 수성 층을 DCM(2 x 25 ml)으로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(2.20 g, 95%)을 황색 오일로 생성하였다. LCMS: (방법 A): 2.70분; m/z: 228.1 $[M+H]^+$

[0847] **단계 2:** tert-부틸 (3aR,6aS)-5-(메탄설포닐옥시)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-2-카르복실레이트

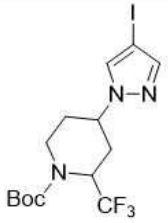
[0848] DCM(50 mL) 중 tert-부틸 (3aR,6aS)-5-하이드록시-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-2-카르복실레이트(2.2 g,

9.67 mmol) 및 Et_3N(2.93 g, 29.0 mmol)의 용액에 MsCl(1.65 g, 14.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 유기물을 DCM(2 x 100 mL)으로 추출하고, 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(3.00 g, >100%)을 황색 오일로 생성하였다. LCMS: (방법 A), 3.22분; m/z: 306.1 $[M+H]^+$.

[0849] **단계 3**: tert-부틸 (3aR,6aS)-5-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-2-카르복실레이트

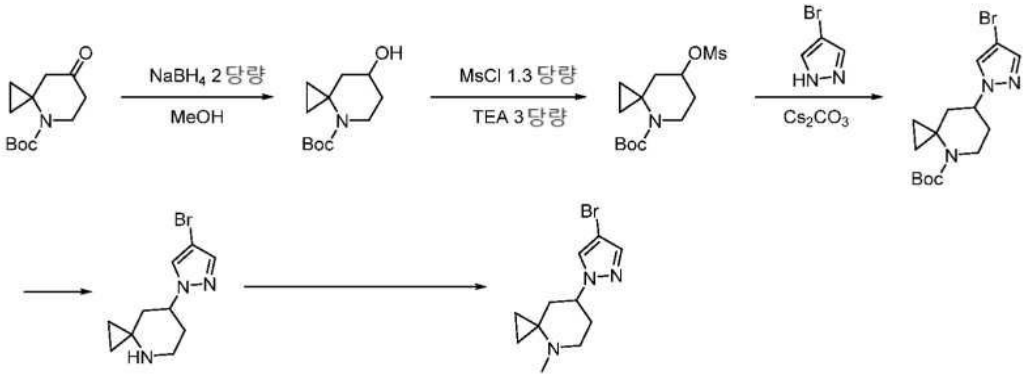
[0850] MeCN(60 mL) 중 tert-부틸 (3aR,6aS)-5-(메탄설포닐옥시)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-2-카르복실레이트(3 g, 9.82 mmol) 및 Cs_2CO_3(6.38 g, 19.6 mmol)의 혼합물에 4-브로모-1H-피라졸(2.16 g, 14.7 mmol)을 첨가하고 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 DCM(10 mL)과 H_2O(10 mL)에 분배하였다. 유기 상을 수집하고 수성을 DCM(2 x 25 ml)으로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 표제 생성물(2.17g, 62%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS: (방법 A), 2,19분; m/z: 378.1, 380.1 $[M+Na]^+$

[0851] 하기 중간체 **F13**을 4-요오도-1H-피라졸 및 tert-부틸 4-옥소-2-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 이용하는 중간체 **F1**의 합성에 따라 제조하였다.

할로게노피라졸	LCMS	중간체 F
	(방법 A): 4.13 분, m/z: 446.1 $[M+H]^+$	중간체 F13

[0852]

[0853] **중간체 F2**: 7-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄



[0854]

[0855] **단계 1**: tert-부틸 7-하이드록시-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트

[0856] MeOH(400 mL) 중 tert-부틸 7-옥소-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트(25 g, 110 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(12.4 g, 330 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 EtOAc(200 mL)로 희석하였다. 유기물을 물(3 x 200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(26.0 g, >100%)을 무색 오일로 생성하였다. 다음 단계에서 미정제물로서 사용하였다. LCMS: (방법 A): 1.29분, m/z 250.2 $[M+Na]^+$

[0857] **단계 2**: tert-부틸 7-(메탄설포닐옥시)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트

[0858] DCM(300 mL) 중 tert-부틸 7-하이드록시-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트(26 g, 114 mmol) 및 Et_3N(34.5 g, 342 mmol)의 용액에 MsCl(15.5 g, 136 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였

다. 혼합물을 물(3 x 200 mL)로 세척한 후, 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(34.0 g, 97%)을 황색 오일로 생성하였다. LCMS: (방법 A): 2.04분, m/z 328.2 $[M+Na]^+$

[0859] **단계 3**: tert-부틸 7-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트

[0860] MeCN(350 mL) 중 tert-부틸 7-(메탄설포닐옥시)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트(34 g, 111 mmol), 4-브로모-1H-피라졸(19.5 g, 133 mmol) 및 Cs_2CO_3(72.3 g, 222 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 내지 1/1)로 정제하여 표제 생성물(28.0 g, 71%)을 무색 오일로 생성하였다. LCMS: (방법 A): 1.90분, m/z 378.2, 380.2 $[M+Na]^+$

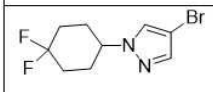
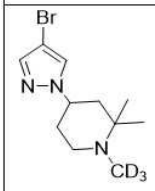
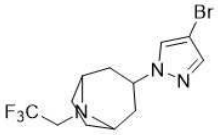
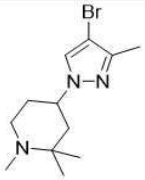
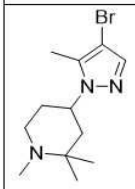
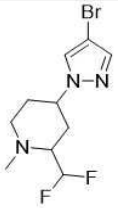
[0861] **단계 4**: 7-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-4-아자스피로[2.5]옥탄

[0862] 디옥산 중 HCl(4M, 60 mL) 중 tert-부틸 7-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트(28 g, 78.5 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물을 HCl 염(26.0 g)으로 백색 고체로서 생성하였다. LCMS: (방법 A) 0.93분, m/z 256.1, 258.1$[M+H]^+$

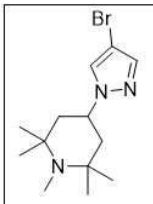
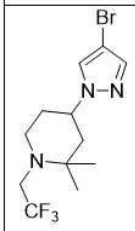
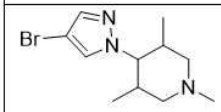
[0863] **단계 5**: 7-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄

[0864] DCM(300 mL) 중 7-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-4-아자스피로[2.5]옥탄(26 g, 101 mmol) 및 $(CH_2O)_n$(15.2 g, 505 mmol)의 용액에 $NaBH(OAc)_3$(31.9 g, 151 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. H_2O(100 mL)를 첨가하고 유기물을 분리하였다. 유기 층을 물(2 x 100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(20.0 g, 73%)을 무색 오일로 생성하였다. LCMS: (방법 A) 0.64분, m/z 270.2, 272.2 $[M+H]^+$

[0865] 하기 중간체 F3-F10을 중간체 F2의 합성에 따라 제조하였다.

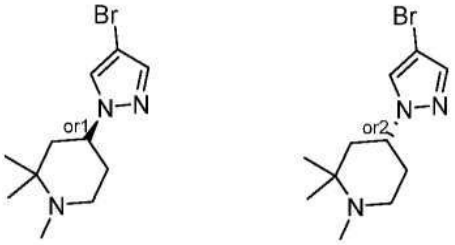
할로게노피라졸	LCMS	중간체 F
	(방법 A): 1.37 분, m/z: 270.1, 272.1 $[M+H]^+$	중간체 F3
	(방법 A): 4.09 분, m/z: 275.1, 277.1 $[M+H]^+$	중간체 F4
	(방법 A): 3.65 분, m/z: 338.1, 340.1 $[M+H]^+$	중간체 F5
	(방법 A): 1.88 분, m/z: 286.1, 288.1 $[M+H]^+$	중간체 F6
	(방법 A): 1.82 분, m/z: 286.1, 288.1 $[M+H]^+$	중간체 F7
	(방법 A): 1.26 분, m/z: 294.0, 296.0 $[M+H]^+$	중간체 F8

[0866]

	(방법 A): 1.97 분, m/z: 300.1, 302.1 [M+H]+	**중간체 F9**
	(방법 A): 3.86 분, m/z: 340.1, 342.1 [M+H]+	**중간체 F10**
	(방법 B): 1.49 분, m/z: 272.1, 274.1 [M+H]+	**중간체 F15**

[0867]

[0868] **중간체 F11 및 F12:** (R)-4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-1,2,2-트리메틸피페리딘 및 (S)-4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-1,2,2-트리메틸피페리딘

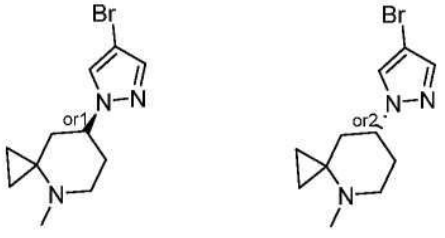


[0869]

[0870] (R)-4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-1,2,2-트리메틸피페리딘 및 (S)-4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-1,2,2-트리메틸피페리딘을 라세미 혼합물(4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(중간체 F2 단계 4 및 5의 합성에 이어, tert-부틸 4-(4-(4-아미노-3-(4-((디플루오로메틸)설폰아미도)-3-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트 단계 4 화합물 13으로부터 수득됨)의 카이랄 SFC 정제에 의해 수득하였다. 기기 SFC-150mgm, 컬럼: YMC 셀룰로오스-SC(20*250 mm, 5 um), 온도: 30℃, 이동상: CO2/IPA[0.5%NH3(MeOH 중 7M)]=95/5, 유속: 40 ml/분, 배압(Back pressure): 100 bar, 피크 1 = 0.89분, 피크 2 = 1.09분

[0871] 거울상이성질체 과잉률은 UPCC(Waters), 컬럼: YMC 셀룰로오스-SC(4.6*100mm 3um), 온도: 40℃, 이동상: CO_2/IPA[1.0% NH_3(MeOH 중 7M)] = 90/10, 유속: 3 mL/분으로 계산하였다. 두 거울상이성질체 모두 거울상이성질체 과잉률이 >98% ee이다.

[0872] **중간체 F13 및 F14:** (R)-7-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄 및 (S)-7-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄



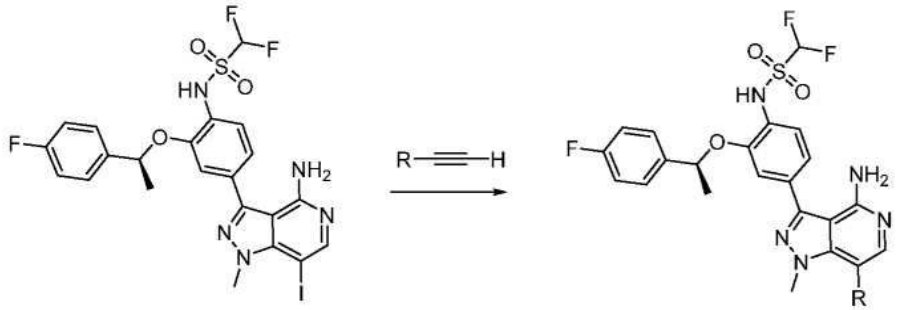
[0873]

[0874] (R)-7-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄 및 (S)-7-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-4-메틸-

4-아자스피로[2.5]옥탄을 라세미 7-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄(중간체 F2)의 카이랄 HPLC 정제에 의해 수득하였다. 컬럼: CHIRALCEL® AD-H; 컬럼 크기: 21.2 x250 mm, 5 μm; 이동상: n-헥산/에탄올/디에틸아민= 70/30/0.1(v/v/v); 유속: 20 mL/분; 온도: 35℃.

[0875] 거울상이성질체 과잉률을 계산하였다: CHIRALCEL®AD-H, 컬럼 크기: 0.46 cm I.D. x25 cm L x5 μm, 주입: 5μL, 이동상: n-헥산/에탄올/디에틸아민 = 70/30/0.1(v/v/v), 유속: 1.0 mL/분, 샘플 용액: MeOH/EtOH = 1/1(v/v) 중 1.1 mg/mL. 피크 1 = 4.72분, 피크 2 = 9.64분. 두 거울상이성질체 모두 거울상이성질체 과잉률이 >99% ee이다.

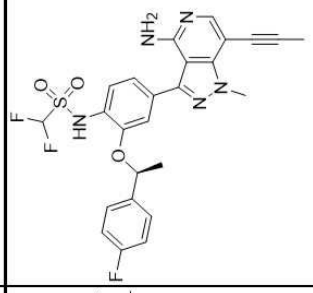
[0876] **중간체 A1B1과 알킨 사이의 소노가시라 반응(Sonogashira reaction)에 대한 일반적인 절차 A2**

[0877] 

[0878] 탈기된 DMF(0.2 M) 중 N-(4-{4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(1 당량), CuI(1 당량), Et_3N(3 당량) 및 알킨(2 당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(0.1 당량)를 첨가하고 혼합물을 MW 하의 130℃에서 1시간 동안 교반하거나, 또는 TLC로 확인하여 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH) 또는 분취용-TLC로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 생성하였다.

[0879] 하기 화합물을 **일반적인 절차 A2**에 따라 제조하였다.

[0880]

화합물 번호	화합물명칭	구조	수율	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터	알킨 SM
화합물 56	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(프로프-1-인-1-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		35%	(방법 A) 3.37 분, m/z: 530.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.85 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz,1H), 7.18-7.12 (m, 4H), 7.01 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	프로핀(DMF 중 1M)

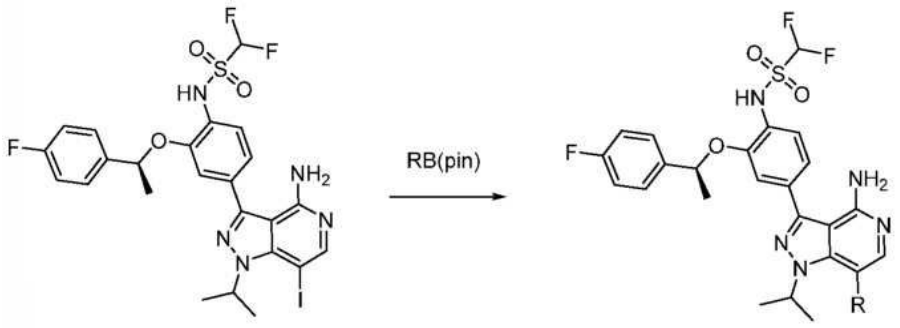
[0881]

화합물 58	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		62%	(방법 A); 3.29 분, m/z: 600.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.66-7.16 (m, 8H), 6.09-5.74 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 3H), 3.32-2.96 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 3H)	4-에틸테트라하이드로-2H-피란
128	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		11%	(방법 A); 3.54 분, m/z: 681.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6) 10.56 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.11 (m, 4H), 7.01 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.17 (q, J = 10.7 Hz, 2H), 2.89-2.84 (m,	4-에틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘

	2H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.59 (d, J = 4 Hz, 3H).					

[0882]

[0883] **중간체 A2B1과 보로네이트 에스테르 사이의 스즈키 반응에 대한 일반적인 절차 A3**



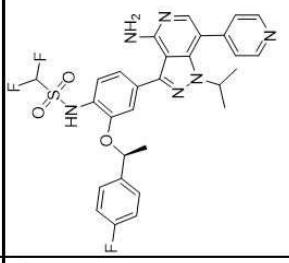
[0884]

[0885] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 0.2 M) 중 (S)-N-(4-(4-아미노-7-요오도-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(1 당량), 보로네이트 에스테르(1.1 당량), Na_2CO_3(3 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(0.1 당량)의 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 유기물을 EtOAc(3 x)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰

다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제하여 표제 생성물을 황색 고체로 생성하였다.

[0886] 하기 화합물을 **일반적인 절차 A3**에 따라 제조하였다.

[0887]

화합물 번호	명칭	구조	수율	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터	보로네이트 에스테르
화합물 50	(S)-N-(4-(4-아미노-1-이소프로필-7-(피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		55%	(방법 A): 3.07 분, m/z: 597.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 7.14 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.64 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.24 (dd, J = 2.4, 2.0 Hz, 6H).	4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

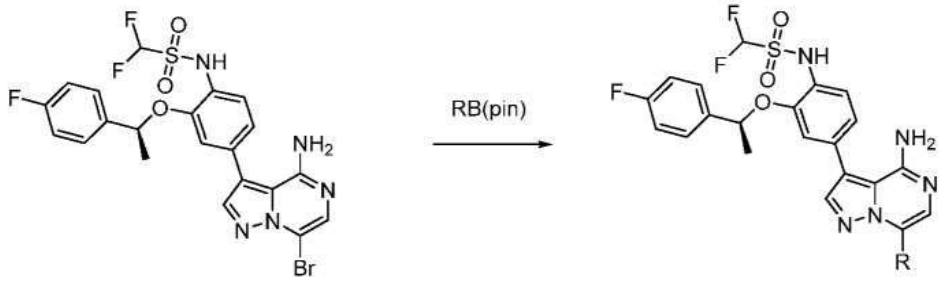
[0888]

화합물			19%	(방법 A): 3.28 분, m/z: 670.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.05 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (t, J = 52.4 Hz, 1 H), 6.21 (s, 2H), 5.63 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 3.98 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.22 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.02 (s, 4H), 1.59 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 5.6 Hz, 6H).	1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸
51	(S)-N-(4-(4-아미노-1-이소프로필-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드					

화합물		16%		
52	(S)-N-(4-(4-아미노-1-이소프로필-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A); 3.19 분, m/z: 600.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.92 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (s, 0.4H), 6.90 (s, 0.2H), 6.33 (s, 2H), 5.62 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.59 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 5.6 Hz, 6H). 1H-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0889]

[0890] **중간체 A3B1과 보로네이트 에스테르 사이의 스즈키 반응에 대한 일반적인 절차 A4**

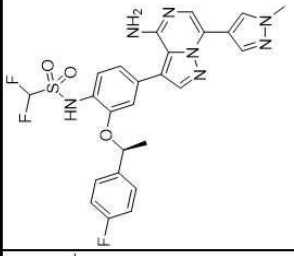


[0891]

[0892] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 0.2 M) 중 (S)-N-(4-(4-아미노-7-브로모피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(1 당량), 보로네이트 에스테르(1.1 당량), Na_2CO_3(3 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(0.1 당량)의 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 유기물을 EtOAc(3 x)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 또는 PE/EtOAc)로 정제하여 표제 생성물을 황색 고체로 생성하였다.

[0893] 하기 화합물을 **일반적인 절차 A4**에 따라 제조하였다.

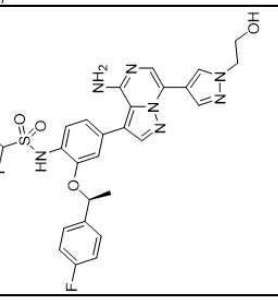
[0894]

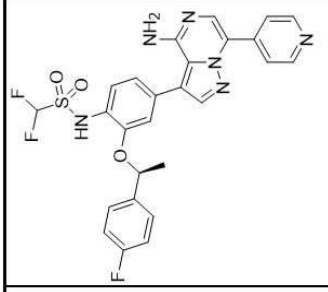
화합물 번호	명칭	구조	수율	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터	보로네이트 에스테르
화합물 35	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		31%	(방법 A); 3.36 분, m/z: 558.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, $CDCl_3$): 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.37 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 5.45-5.39 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[0895]

화합물			52%	(방법 A); 3.41 분, m/z: 628.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 10.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.11-6.64 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 5.68 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.51 (td, J = 10.9, 6.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.50 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 2H), 2.10-1.92 (m, 5H), 1.59 (d, J = 6.1 Hz, 3H).	1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸
36	(S)-N-(4-아미노-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드					

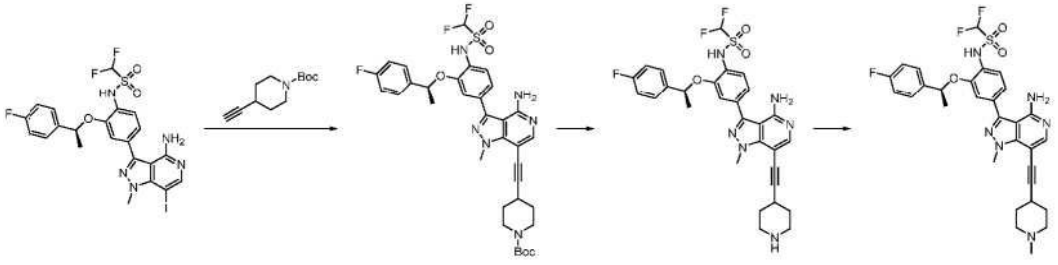
[0896]

화합물			32%	(방법 A):	(400 MHz, DMSO-d_6):
37	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드			3.10 분, m/z: 588.2 $[M+H]^+$.	2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸-1-일]에탄올 10.48 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.10-6.59 (m, 4H), 5.90 (s, 2H), 5.68 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

화합물				
39	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		33%	(방법 A): 3.15 분, m/z: 555.2 $[M+H]^+$. (400 MHz, DMSO-d_6): 10.50 (s, 1H), 8.71 (d, J = 22.1 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 7.10-6.86 (m, 3H), 6.42-6.22 (m, 2H), 5.68 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[0897]

[0898] **화합물 79 및 80**



[0899]

[0900] **단계 1:** tert-부틸 4-(2-{4-아미노-3-[4-(디플루오로메탄설폰아미도)-3-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일}에티닐)피페리딘-1-카르복실레이트

[0901] tert-부틸 4-에티닐피페리딘-1-카르복실레이트를 이용하는 일반적인 절차 A2에 따라, 표제 화합물(88%)을 황색 고체로 수득하였다.

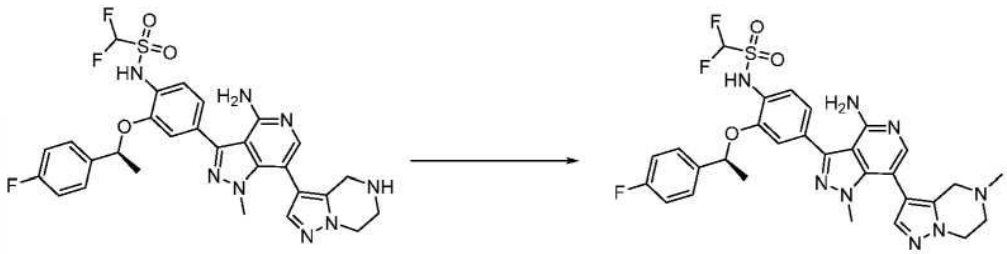
[0902] **단계 2:** (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(피페리딘-4-일에티닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(**화합물 79**)

[0903] HCO_2H(2 mL) 중 tert-부틸 4-(2-{4-아미노-3-[4-(디플루오로메탄설폰아미도)-3-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일}에티닐)피페리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 429 μmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 포화 수성 Na_2CO_3를 이용하여 pH=8로 조정하였다. 잔류물을 물(5 mL)로 희석하고 유기물을 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH: 95/5)로 정제하여 표제 생성물(140 mg, 54%)을 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.83분, m/z 599.1 $[MH]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.80 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.50 (q, J = 4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.33 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.63 (q, J = 8 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.04 (s, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H)

[0904] **단계 3:** (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-((1-메틸피페리딘-4-일)에티닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(**화합물 80**)

[0905] DCM(10 mL) 중 N-(4-{4-아미노-1-메틸-7-[2-(피페리딘-4-일)에티닐]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(120 mg, 0.2 mmol)의 용액에 파라포름알데히드(11.9 mg, 0.4 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$(127 mg, 0.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 분취용-TLC(MeOH/DCM: 1/20)로 정제하여 표제 화합물(40 mg, 32%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.80분, m/z 613.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.96 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (q, J = 4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 4H), 7.13 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.65 (q, J = 4 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.18-1.98 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (s, 2H).

[0906] **화합물 91:** (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드



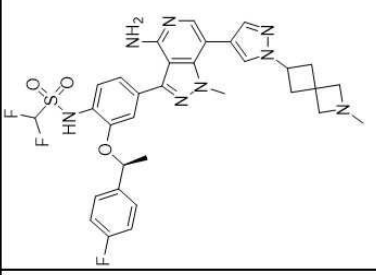
[0907]

[0908] **단계 1:** (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[0909] DCM(5 mL) 중 (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(**화합물 90**, 34 mg, 55.4 μmol)의 용액에 파라포름알데히드(5.37 mg, 66.4 μmol) 및 $NaBH(OAc)_3$(58.7 mg, 277 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반한 후 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL)를 첨가하고, 수성 층을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH; 10:1)로 정제하여 표제 화합물(10 mg, 29%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 B): 2.85분; m/z: 627.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 3H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 5.56 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.04 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.69 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0910] 하기 화합물을 화합물 91과 유사하게 제조하였다.

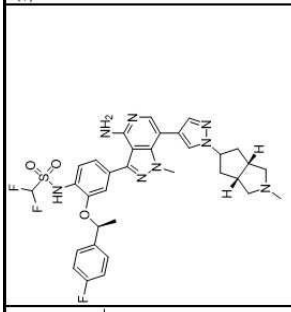
[0911]

화합물 번호	명칭	구조	수율	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터	출발 물질
99	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		19%	(방법 A): 2.78 분, m/z: 667.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, MeOD-d_4): 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 7.14 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 3H), 5.55 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.95 – 2.85 (m, 4H), 2.84 (s, 4H), 1.69 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	78

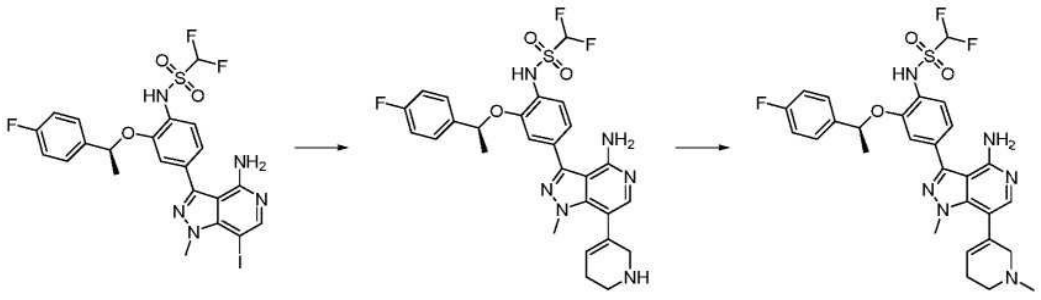
[0912]

148	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1-메틸-2-(트리플루오로메틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		23%	(방법 A): 2.92 분, m/z: 723.2 $[M+H]^+$	(400 MHz, MeOD-d_4): 7.83149 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 3H), 6.58 (t, J = 53.3 Hz, 1H), 5.46 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 1H), 2.96 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.22 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.12 (td, J = 13.8, 12.8, 5.0 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 12.7, 4.0 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0913]

164	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-((1-((3aR,6aS)-2-메틸옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		31%	(방법 A): 2.29 분, m/z: 681.2 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO-d_6):163 10,69 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17-7.01 (m, 4H), 6.78 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.05-4.98 (m,1H), 3.68 (s, 3H), 3.24 (s 2 H), 2.96 (s, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.28-2.08 (m, 4H), 1.55 (d, J = 4 Hz,3H)

[0914] **화합물 54** 및 **화합물 55**

[0915] 

[0916] **단계 1**: (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(**화합물 54**)

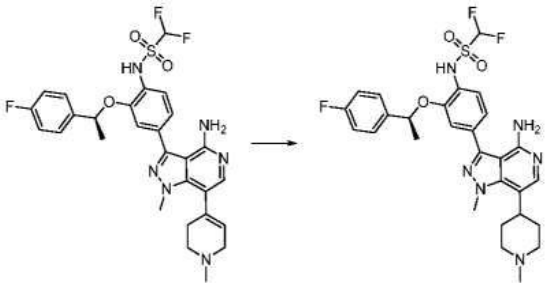
[0917] 1,4-디옥산(15 mL) 중 tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(1 g, 3.23 mmol)의 용액에 디옥산(10 mL) 중 2M HCl을 첨가하고 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에서 농축시켜 백색 고체를 생성하였다. 고체를 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 10 mL)에 용해시키고 (S)-N-(4-(4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로

페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(700 mg, 1.13 mmol), Na_2CO_3(358 mg, 3.38 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(92.2 mg, 113 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 물(20 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 표제 생성물(300 mg, 46%)을 갈색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.63분, m/z: 573.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.85 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.64 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 1.55 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0918] **단계 2**: (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-메틸-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(**화합물 55**)

[0919] MeOH(3 mL) 중 (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(20 mg, 34.9 μmol) 및 파라포름알데히드(20.8 mg, 348 μmol)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. $NaBH_3(CN)$(8.73 mg, 139 μmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)에 붓고 유기물을 EtOAc(2 x 40 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 표제 생성물(10.0 mg, 49%)을 갈색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.73분, m/z: 611.2 $[M+Na]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.85 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.64 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 1.55 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0920] **화합물 42**: (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드



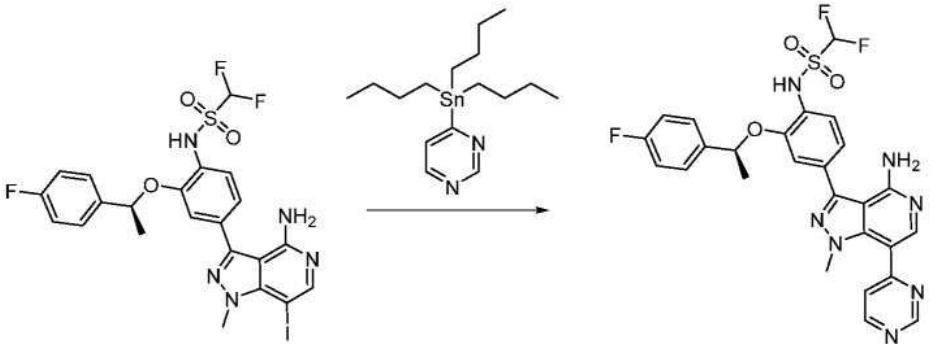
[0921]

[0922] **단계 1**: (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[0923] THF(10 mL) 중 (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(90 mg, 153 μmol), $NaBH_4$(11.5 mg, 306 μmol) 및 AcOH(27.5 mg, 459 μmol)의 혼합물을 45℃에서 밤새 교반하였다. HCl(1 M, 5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na_2CO_3를 이용하여 pH = 8로 조정하고 유기물을 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 표제 생성물(7 mg, 7%)을 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.30분, m/z 589.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.35 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.43 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0924] **화합물 40**: (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로

페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

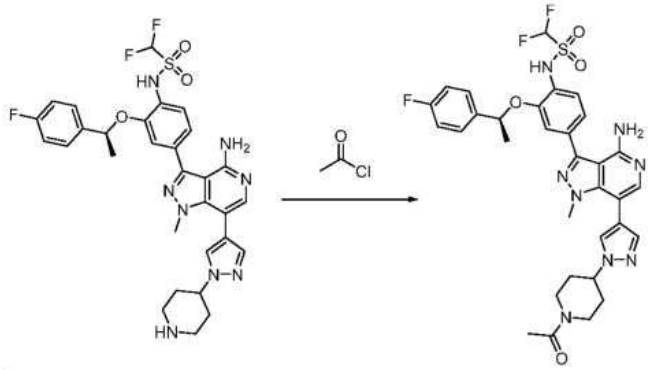


[0925]

[0926] **단계 1**: (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[0927] 탈기된 MePh(2 mL) 중 (S)-N-(4-(4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(70 mg, 113 μmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$(13.0 mg, 11.3 μmol), KF(32.8 mg, 565 μmol) 및 4-(트리부틸스탄닐)피리미딘(41.7 mg, 113 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 μW 조사와 함께 130℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 분취용 TLC(DCM/MeOH = 40/1)로 정제하여 표제 생성물(7.0 mg, 11%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 C): 3.30분, m/z 570.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.30 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.59 (d, J = 4.4 Hz,1H), 7.32 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 3H), 6.35 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 5.47 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.69 (d, J = 6.4Hz, 3H).

[0928] **화합물 109**: (S)-N-(4-(7-(1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-아미노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드



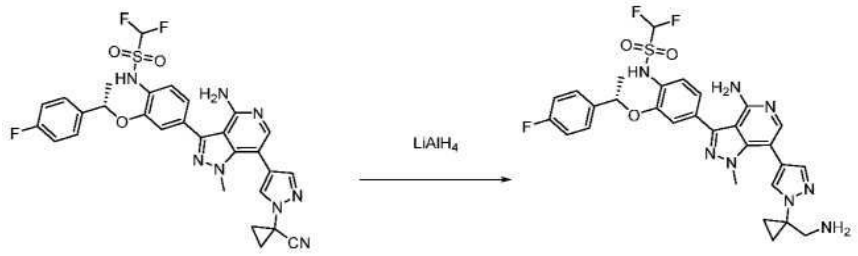
[0929]

[0930] **단계 1**: (S)-N-(4-(7-(1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-아미노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[0931] DCM(10 mL) 중 **화합물 59**(150 mg, 234 μmol) 및 Et_3N(70.9 mg, 702 μmol)의 용액에 AcCl(18.3 mg, 234 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 분취용-TLC(DCM:MeOH; 20:1)로 정제하여 표제 생성물(80.0 mg, 50%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A) 2.88분; m/z 683.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 7.99 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.43-7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 4H), 6.99 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.66 (q, J = 4 Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 2H), 2.05 (s, 3H),1.99-1.80 (m, 2H), 1.60 (d, J = 8 Hz, 3H).

[0932] **화합물 89**: (S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(1-(아미노메틸)사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로

[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

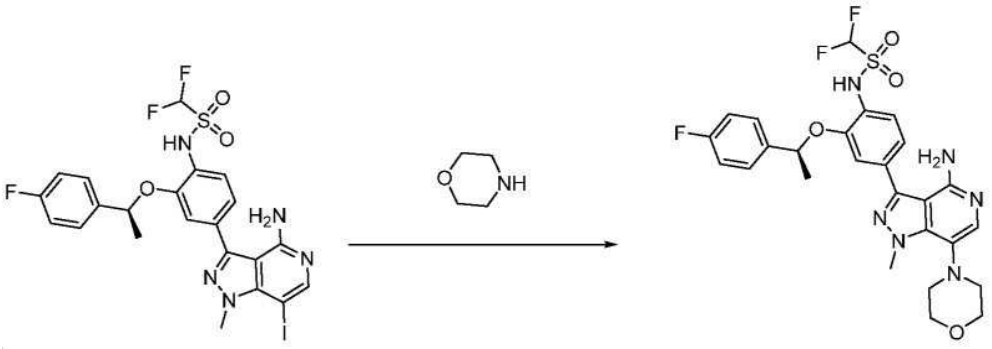


[0933]

[0934] **단계 1:** (S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(1-(아미노메틸)사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[0935] 건조 THF(2 mL) 중 N-(4-{4-아미노-7-[1-(1-시아노사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드 **96**(30 mg, 48.1 μmol)의 0℃ 용액에 $LiAlH_4$(3.65 mg, 96.2 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하의 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM:MeOH; 98:2)로 정제하여 표제 생성물(15.0 mg, 50%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 E): 0.34분, m/z: 627.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.99 (s,1H), 7.71 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.40 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 5.65 (brs, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 1.52-1.23 (m, 7H).

[0936] **화합물 141:** N-{4-[4-아미노-1-메틸-7-(모르폴린-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-1,1-디플루오로메탄설폰아미드



[0937]

[0938] **단계 1:** N-{4-[4-아미노-1-메틸-7-(모르폴린-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[0939] 에틸렌 글리콜(3 mL) 중 N-(4-{4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(300 mg, 485 μmol), 모르폴린(422 mg, 4.85 mmol) 및 K_2CO_3(200 mg, 1.45 mmol)의 혼합물을 130℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 미정제 혼합물을 분취용-TLC(DCM/MeOH: 99/1)로 정제하여 표제 화합물(8 mg, 3%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS (방법 A): 3.04분, m/z: 577.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.35 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.46 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.97 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.00 (d, J = 16.7 Hz, 4H), 1.68 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0940] **화합물 133:** N-(4-{4-아미노-7-시아노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

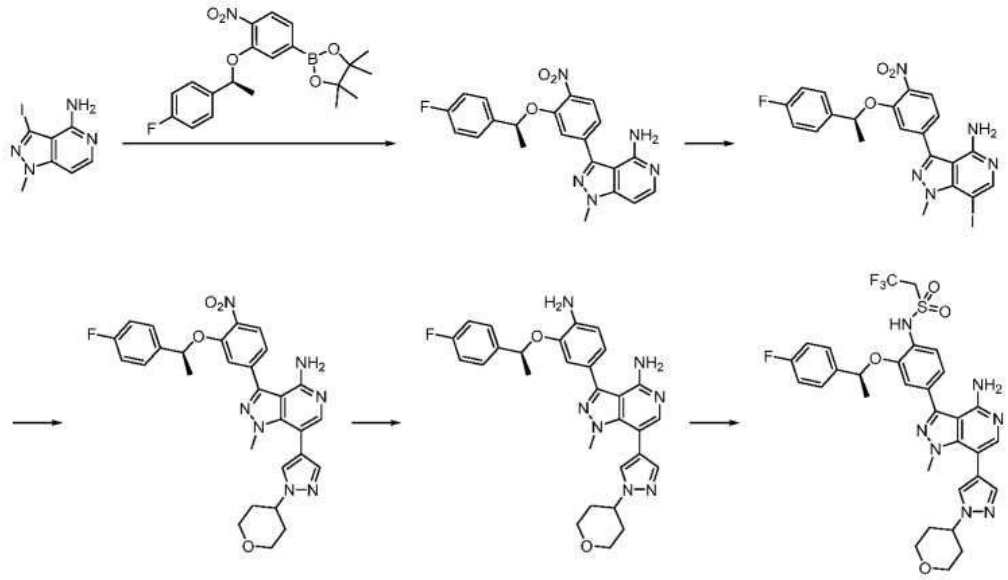


[0941]

[0942] **단계 1**: N-(4-{4-아미노-7-시아노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[0943] NMP(4 mL) 중 N-(4-{4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(50 mg, 80.9 μmol), CuI(15.4 mg, 80.9 μmol) 및 $Zn(CN)_2$(9.49 mg, 80.9 μmol)의 혼합물을 N_2 하의 130℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc(20 mL)에 부은 후, 유기물을 물(20 mL x 3) 및 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 표제 생성물(7 mg, 17%)을 갈색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.69분, m/z 517.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.21 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.35 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.47 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0944] **화합물 44**: (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-설폰아미드



[0945]

[0946] **단계 1**: (S)-3-(3-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-니트로페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민

[0947] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 125 mL) 중 3-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민(4 g, 14.5 mmol), (S)-2-(3-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(5.61 g, 14.5 mmol), K_2CO_3(6.01 g, 43.5 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(1.18 g, 1.45 mmol)의 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4:1 내지 1:4)로 정제하여 표제 생성물(5.2 g, 88%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.31분, m/z: 408.4 $[M+H]^+$.

[0948] **단계 2**: (S)-3-(3-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-니트로페닐)-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민

[0949] DMF(50 mL) 중 (S)-3-(3-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-니트로페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민

(2.5 g, 6.13 mmol) 및 NIS(2.74 g, 12.2 mmol)의 혼합물을 N_2 하의 85℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4:1 내지 1:4)로 정제하여 표제 생성물(1.1 g, 33%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.51분, m/z: 534.3 $[M+H]^+$.

[0950] **단계 3**: (S)-3-(3-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-니트로페닐)-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민

[0951] 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 25 mL) 중 (S)-3-(3-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-니트로페닐)-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민(1.1 g, 2.06 mmol), 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(573 mg, 2.06 mmol), K_2CO_3(854 mg, 6.18 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(168 mg, 206 μmol)의 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4:1 내지 1:4)로 정제하여 표제 생성물(0.9 g, 76%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.10분, m/z: 558.6 $[M+H]^+$.

[0952] **단계 4**: (S)-3-(4-아미노-3-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민

[0953] MeOH(18 mL) 및 포화 수성 NH_4Cl(6 mL) 중 (S)-3-(3-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-니트로페닐)-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민(0.9 g, 1.61 mmol) 및 Zn 분진(525 mg, 8.04 mmol)의 혼합물을 60℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 유기물을 DCM(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1:4 내지 1:10)로 정제하여 표제 생성물(330 mg 39%)을 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.85분, m/z: 528.6 $[M+H]^+$.

[0954] **단계 5**: (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-설폰아미드

[0955] DCM(2.5 mL) 및 피리딘(0.5 mL) 중 (S)-3-(4-아미노-3-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-(1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민(100 mg, 189 μmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄설포닐 클로라이드(51.6 mg, 283 μmol)의 용액을 35℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 표제 생성물(7 mg, 6%)을 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.17분, m/z: 674.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.11-7.00 (m, 3H), 5.47 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.43 (tt, J = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 4.15 (dt, J = 11.8, 3.1 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 8.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (td, J = 11.6, 2.8 Hz, 2H), 2.26-2.09 (m, 4H), 1.69 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0956] 하기 화합물을 단계 5에 나타낸 설포닐 클로라이드를 이용하여 (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-설폰아미드(화합물 44)의 합성과 유사하게 제조하였다.

[0957]

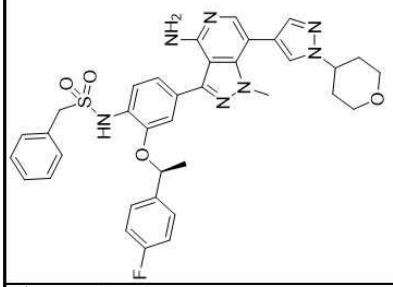
화합물 번호	명칭	구조	수율	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터	설포닐 클로라이드
화합물 45	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)에탄설폰아미드		26%	LCMS (방법 A): 2.97 분, m/z: 620.7 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 9.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.12 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.47 (tt, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.02 (q, J = 4.3 Hz, 4H), 1.60 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.34-1.28 (m, 3H).	에탄설포닐 클로라이드

[0958]

119	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)메탄설폰아미드		43%	LCMS (방법 A): 3.04 분, m/z: 606.1 [M+H]$^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 9.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 4H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 4H), 6.34-6.05 (m, 2H), 5.65 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.47 (tt, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (td, J = 11.4, 3.4 Hz, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.01 (tt, J = 11.6, 5.6 Hz, 4H), 1.60 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	메탄설포닐 클로라이드

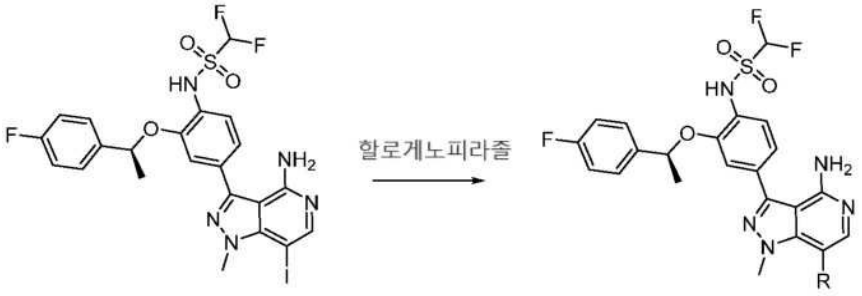
[0959]

124	3-{4-[(디메틸설파모일)아미노]-3-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}-1-메틸-7-[1-9 옥산-4-일)-1H-피라졸-4-일]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민		78%	LCMS (방법 A): 3.03 분, m/z: 635.1 [M+H]+.	(400 MHz, DMSO-d_6): 9.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 5.67 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.46 (tt, J = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (td, J = 11.0, 3.3 Hz, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.09-1.98 (m, 4H), 1.62 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	N,N-디메틸설파모일 클로라이드

125	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1-페닐메탄설폰아미드		LCMS (방법 A): 3.32 분, m/z: 682.0 [M+H]+.	(400 MHz, DMSO-d_6): 9.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 6H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11(s, 1H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.67 (q, J = 6.4 Hz, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 4H), 1.62 (d, J = 6 Hz, 3H).	페닐메탄설포닐 클로라이드

[0960]

[0961] **중간체 A1B1과 할로게노피라졸 F 사이의 교차 커플링 반응에 대한 일반적인 절차 FA**



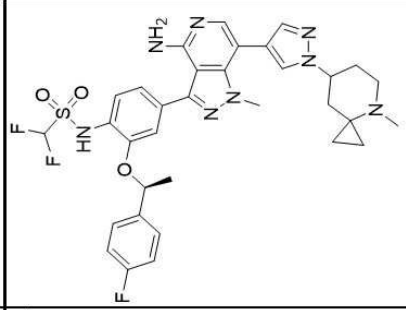
[0962]

[0963] N-(4-{4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(1 당량), 할로게노피라졸(1.0 당량), $B_2(pin)_2$(2 당량), $Pd(OAc)_2$(0.2 당량) 비스(아다만탄-1-일)(부틸)포스판(0.4 당량) 및 K_2CO_3(2 당량)의 혼합물을 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 0.2 M)에 용해시키고 용액을 N_2 하의 100℃에서 밤새(또는 μW 조사 하의 80℃에서 2시간 동안) 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물

을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 또는 EtOAc/PE) 또는 분취용 TLC(DCM/MeOH)로 정제하였다.

[0964] 하기 화합물을 **일반적인 절차 FA**에 따라 제조하였다.

[0965]

화합물 번호	명칭	구조	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터	중간체 F
145	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.31 분, m/z: 681.1 $[M+H]^+$	(400 MHz, $CDCl_3$): 8.09 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.02 (m, 4H), 6.89 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.67-5.63 (m, 3H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.57 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.25-1.23 (m, 1H), 0.66-0.40 (m, 4H).	**F2**

[0966]

146	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 3.00 분, m/z: 676.2 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.02 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 4H), 7.00 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.65 (q, J = 8 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.17-1.99 (m, 8H), 1.58 (d, J = 8 Hz, 3H). **F3**
152	N-(4-(4-아미노-7-(1-(2,2-디메틸-1-(메틸-d3)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.29 분, m/z: 686.2 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.69 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.67-5.64 (m, 3H), 4.59 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 4H). **F4**

[0967]

153	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(8-(2,2,2-트리플루오로에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.99 분, m/z: 749.2 $[M+H]^+$	1.55 (d, J = 4 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 20 Hz, 6H)

[0968]

156	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(3-메틸-1-(1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.35 분, m/z: 697.3 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO-d_6) **F6** 10.81 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.50(s, 1H), 7.41 (d, J = 4 Hz,1H), 7.20-7.14 (m, 4H), 7.02 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.66 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.58 (d, J = 4 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 16 Hz, 6H), 1.30-1.21 (m, 2H)

[0969]

157	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(5-메틸-1-(1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.29 분, m/z: 697.3 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.81 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz,1H), 7.19-7.11 (m, 4H), 6.95 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.16 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.58 (d, J = 4 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 16 Hz, 6H)	F7

[0970]

158	N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-(디플루오로메틸)-1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.36 분, m/z: 706.2 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.01 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 4H), 6.98 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.22-1.82 (m, 5H), 1.58 (d, J = 4 Hz, 3H)

[0971]

162	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.30 분, m/z: 711.3 $[M+H]^+$	**F9** (400 MHz, DMSO-d_6): 7.98 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.68 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.67-5.63 (m, 3H), 4.74 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.09-2.02 (m, 4H), 1.54 (d, J = 4 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 12 Hz, 12H)

[0972]

167	N-(4-(4-아미노-7-(1-(2,2-디메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 3.12 분, m/z: 751.3 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO-d_6): **F10** 10.68 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 4H), 6.96 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.49-4.43 (m,1H), 3.68 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 3H), 2.02-1.86 (m, 4 H), 1.57 (d, J = 6 Hz,3H), 1.15 (s, 3H), 1.06 (s, 3H)

[0973]

154	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-((1-((R*)-1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-d]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.36 분, m/z: 683.3 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.98 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8 Hz,1H), 7.19-7.08 (m, 4H), 6.97 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.65 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 4H), 1.58 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 16 Hz, 6H)	**F11**

[0974]

155	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-((S*)-1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.34 분, m/z: 683.1 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8 Hz,1H), 7.19-7.09 (m, 4H), 6.99 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.65 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.35-2.21 (m, 4H), 1.58 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 16 Hz, 6H) **F12**

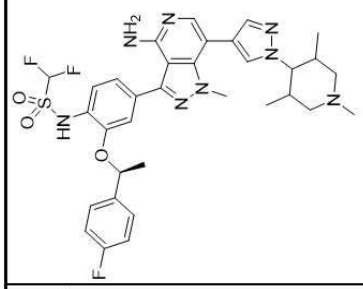
[0975]

170	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-((S*)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 B): 1.45 분, m/z: 341.2 $[M+2H]^{2+}$	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.93 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 3H), 4.47-4.41 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.57 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 0.70 (m, 2H) 0.54-0.45 (m, 2H)

[0976]

171	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-((R*)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 B): 1.42 분, m/z: 341.2 $[M+2H]^{2+}$	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.87 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.67-5.63 (m, 3H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.56 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.31 (m, 1H), 0.70 (m, 2H), 0.55-0.46 (m, 2H)

F14

172	N-(4-{4-아미노-1-메틸-7-[1-(1,3,5-트리메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 B): 1.76 분, m/z: 683.3 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO) δ 10.94 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1 H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 5H), 6.99 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.4Hz,1H), 4.48 (t, J=4Hz,1H), 3.69 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.58 (d, J=6Hz, 3H), 0.67 (d, J = 6.8 Hz, 6H). **F15**

[0977]

[0978] **중간체 A1B1과 Boc 보호된 할로게노피라졸 F 사이의 교차 커플링 반응에 이은 산성 탈보호에 대한 일반적인 절차 FB**



[0979]

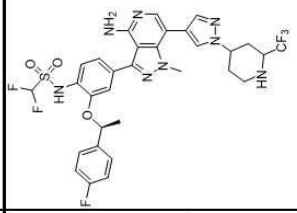
[0980] N-(4-{4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(1 당량), 할로게노피라졸(1.0 당량), $B_2(pin)_2$(2 당량), $Pd(OAc)_2$(0.2 당량) 비스(아다만탄-1-일)(부틸)포스판(0.4 당량) 및 K_2CO_3(2 당량)의 혼합물을 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 0.2 M)에 용해시키고 용액을 N_2 하의 100℃에서 밤새(또는 μW 조사 하의 80℃에서 2시간 동안) 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(3 x)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물

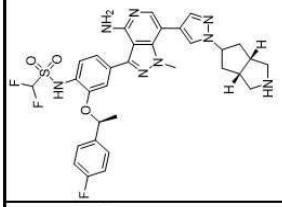
을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 또는 EtOAc/PE) 또는 분취용-TLC(DCM/MeOH)로 정제하였다.

[0981] 고체를 순수한 HCOOH(2 M)에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 또는 완료될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 포화 수성 Na_2CO_3를 이용하여 pH=8로 조정하였다. 잔류물을 물로 추가로 희석하고 유기물을 EtOAc(3회)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH)로 정제한 후 필요한 경우 분취용 HPLC(중성 조건 방법 C)로 정제하여 바람직한 생성물을 생성하였다.

[0982] 하기 화합물을 **일반적인 절차 FB**에 따라 제조하였다.

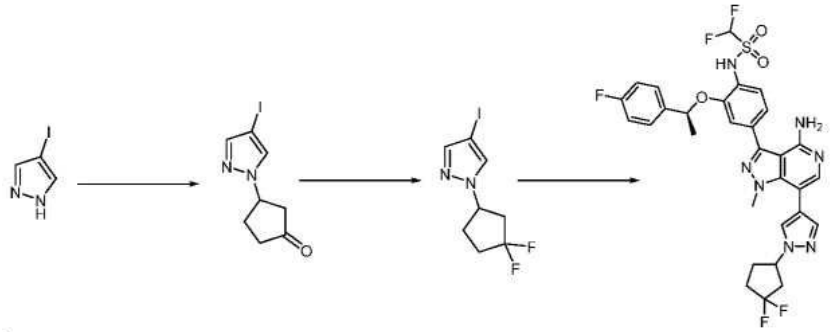
[0983]

화합물 번호	명칭	구조	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터	중간체 F
149	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(2-(트리플루오로메틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.61 분, m/z: 709.2 $[M+H]^+$	(400 MHz, MeOD-d_4): 7.92 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 4H), 7.18 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 6.69 (t, J = 53.3 Hz, 1H), 5.58 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.48 (ddd, J = 12.0, 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (ddd, J = 11.9, 7.0, 2.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.86 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	**F13**

163	N-(4-{4-아미노-1-메틸-7-[(1-((3aR,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.27 분, m/z: 667.2 $[M+H]^+$	**F1** (400 MHz, DMSO-d_6): 9.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.04 (m, 4H), 6.86 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.00-4.97 (m,1H), 3.69 (s, 3H), 3.00 (d, J = 8 Hz, 4H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.56 (d, J = 4 Hz, 3H)

[0984]

[0985] **화합물 120:** N-(4-{4-아미노-7-[1-(3,3-디플루오로사이클로펜틸)-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드



[0986]

[0987] **단계 1:** 3-(4-요오도-1H-피라졸-1-일)사이클로펜탄-1-온

[0988] DCM(10 mL) 중 4-요오도-1H-피라졸(500 mg, 2.57 mmol) 및 사이클로펜트-2-엔-1-온(316 mg, 3.85 mmol)의 혼합물에 $ScCl_3$(77.7 mg, 514 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc 95/5 내지 20/80)로 정제하여 표제 생성물(657 mg, 93%)을 투명한 오일로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.21분, m/z 277.0 $[M+H]^+$

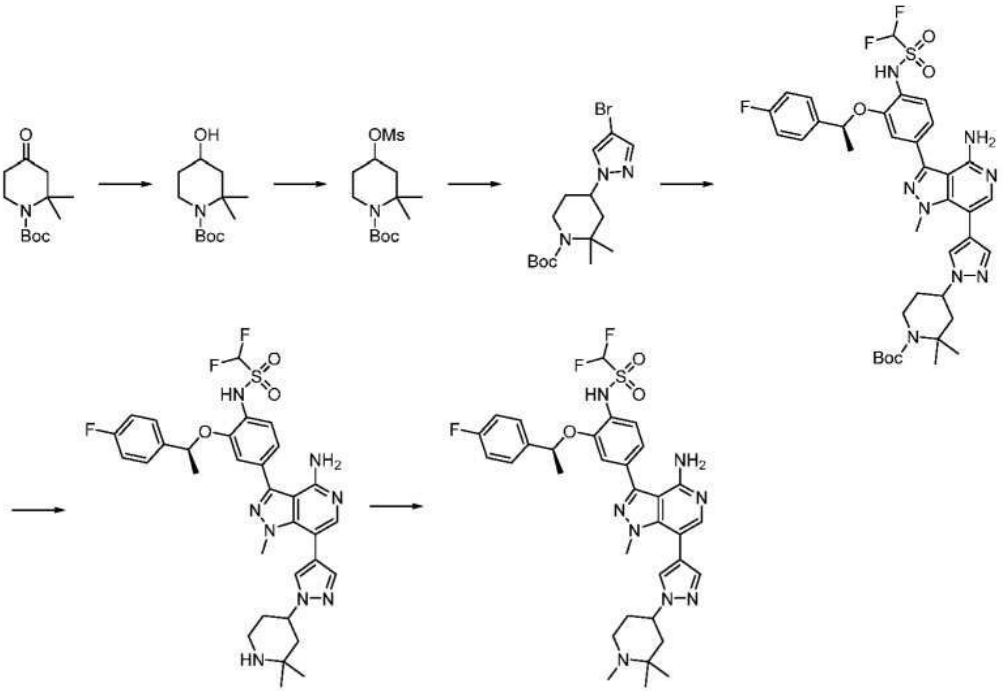
[0989] **단계 2:** 1-(3,3-디플루오로사이클로펜틸)-4-요오도-1H-피라졸

[0990] 무수 DCM(10 mL) 중 3-(4-요오도-1H-피라졸-1-일)사이클로펜탄-1-온(1.43 g, 5.17 mmol)의 0℃ 용액에 DAST(2.49 g, 15.5 mmol)를 적가 방식으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 N_2 하에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1.5 M KH_2PO_4(10 mL)로 켄칭하고 유기물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc 95/5 내지 20/80)로 정제하여 표제 생성물(978 mg, 63%)을 투명한 오일로 생성하였다.

[0991] **단계 3:** N-(4-{4-아미노-7-[1-(3,3-디플루오로사이클로펜틸)-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[0992] 탈기된 1,4-디옥산(4 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 1-(3,3-디플루오로사이클로펜틸)-4-요오도-1H-피라졸(47.9 mg, 161 μmol), N-(4-{4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(1 당량), $Pd(OAc)_2$(3.61 mg, 16.1 μmol), K_2CO_3(22.2 mg, 161 μmol), 부틸디-1-아다만틸포스핀(11.5 mg, 32.3 μmol) 및 B_2Pin_2(40.8 mg, 161 μmol)의 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc 80/20 내지 20/80)로 정제하여 표제 생성물(5.00 mg, 9%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.86분, m/z 662.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.03 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 4H), 7.10-6.85 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 5.00 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 15.7, 7.5 Hz, 1H), 2.37 (dddd, J = 19.1, 9.7, 6.0, 4.0 Hz, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0993] **화합물 113:** N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[0994] 

[0995] **단계 1:** tert-부틸 4-하이드록시-2,2-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트

[0996] MeOH(20 mL) 중 tert-부틸 2,2-디메틸-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 4.39 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(495 mg, 13.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc: 90/10 내지 10/90)로 정제하여 표제 생성물(740 mg)을 황색 오일로 생성하였다.

[0997] **단계 2:** tert-부틸 4-(메탄설포닐옥시)-2,2-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트

[0998] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 4-하이드록시-2,2-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(740 mg, 3.22 mmol)의 용액에 Et_3N(764 mg, 9.66 mmol) 및 MsCl(553 mg, 4.83 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 유기물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(900 mg, 2.92 mmol)을 무색 오일로 생성하였다. 다음 단계에서 미정제물로서 사용하였다. LCMS(방법 A): 3.96분, m/z 674.4 $[M+H]^+$

[0999] **단계 3:** tert-부틸 4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트

[1000] DMF(20 mL) 중 tert-부틸 4-(메탄설포닐옥시)-2,2-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(900 mg, 2.92 mmol), 4-브로모-1H-피라졸(557 mg, 3.79 mmol) 및 Cs_2CO_3(2.84 g, 8.76 mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 유기물을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(PE/EtOAc; 10/1)로 정제하여 표제 생성물(420 mg, 40%)을 백색 고체로 생성하였다.

[1001] **단계 4:** tert-부틸 4-(4-(4-아미노-3-(4-((디플루오로메틸)설폰아미도)-3-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트

[1002] 탈기된 1,4-디옥산(8 mL) 및 H_2O(2 mL) 중 N-(4-{4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(344 mg, 558 μmol) 및 tert-부틸 4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(200 mg, 558 μmol)의 혼합물에 $Pd(OAc)_2$(24.9 mg, 111 μmol), K_2CO_3(153 mg, 1.11 mmol), 부틸디-1-아다만틸포스핀(79.9 mg, 223 μmol) 및 B_2pin_2(281 mg, 1.11 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 유기물을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 95/5)로 정제하여 표제 생성물(170 mg, 39%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.57분, m/z 769.1 $[M+H]^+$

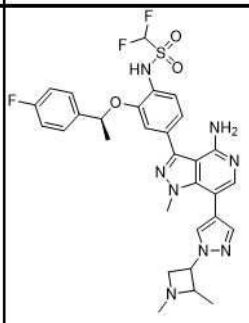
[1003] **단계 5:** N-(4-(4-아미노-7-(1-(2,2-디메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1004] HCOOH(3 mL) 중 tert-부틸 4-(4-{4-아미노-3-[4-(디플루오로메탄설폰아미도)-3-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일}-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(150 mg, 195 μmol)의 용액을 N_2 하의 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 포화 수성 Na_2CO_3를 첨가하여 혼합물을 pH=8로 조정하고 감압 하에서 농축시켰다. 고체를 EtOAc(2 x 5 mL)로 세척하고 감압 하에서 건조시켜 표제 생성물(120 mg, 92%)을 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.73분, m/z 670.1 $[M+H]^+$

[1005] **단계 6:** N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

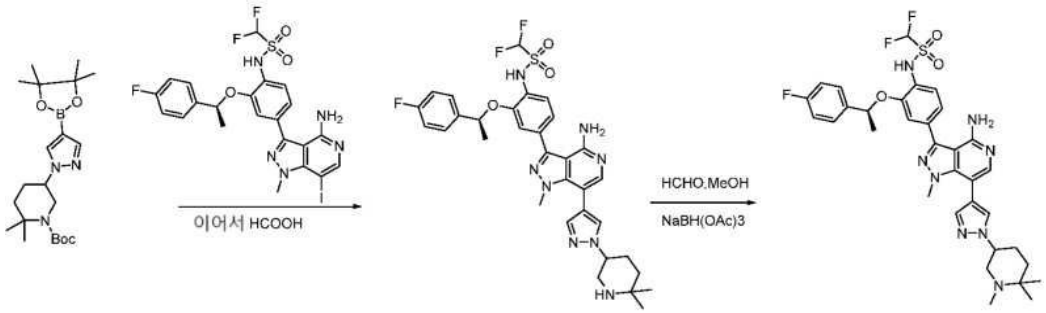
[1006] MeOH(5 mL) 중 N-(4-{4-아미노-7-[1-(2,2-디메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(120 mg, 179.4 μmol), 파라포름알데히드(72.7 mg, 897 μmol) $NaBH(OAc)_3$(190 mg, 897 μmol)의 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH; 95/5)로 정제하여 표제 생성물(30 mg, 25%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.88분, m/z 683.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.93 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.13-3.02 (m, 3H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

[1007] 하기 화합물을 화합물 113과 유사하게 제조하였다.

화합물 번호	명칭	구조	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터
147	N-(4-(4-아미노-7-(1-(1,2-디메틸아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		(방법 A): 2.19 분, m/z: 641.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.21 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58-7.55 m, 3H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 4H), 6.98 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.65 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 1 H), 3.72 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.57 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 8 Hz, 3H)

[1008]

[1009] **화합물 104:** N-(4-{4-아미노-1-메틸-7-[1-(1,6,6-트리메틸피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드



[1010]

[1011] **단계 1:** N-(4-{4-아미노-7-[1-(6,6-디메틸피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

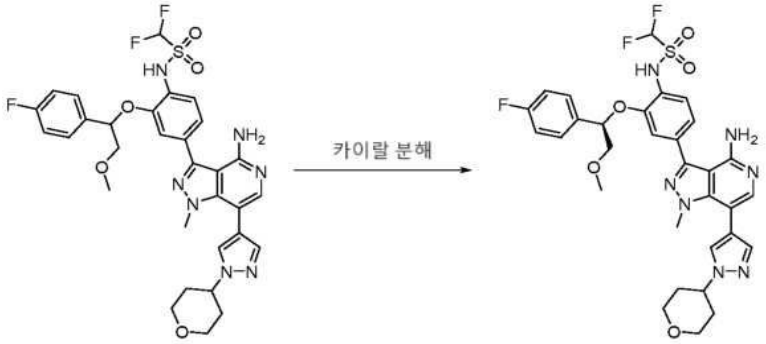
[1012] **중간체 A1B1**과 tert-부틸 2,2-디메틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]피페리딘-1-카르복실레이트(**중간체 E21**, 100 mg, 246 μmol) 사이의 스즈키 반응에 이은 산성 탈보호에 대한 **일반적인 절차 B**에 따라, 표제 화합물(20 mg, 19%)을 무색 오일로 수득하였다. LCMS(방법 A): 2.71분, m/z 335.2 $[M+2H]^{2+}$

[1013] **단계 2:** N-(4-{4-아미노-1-메틸-7-[1-(1,6,6-트리메틸피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1014] MeOH(5 mL) 중 N-(4-{4-아미노-7-[1-(6,6-디메틸피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(30 mg, 44.8 μmol), 파라

포름알데히드(5.43 mg, 67.2 μmol) 및 $NaBH(OAc)_3$(47.4 mg, 224 μmol)의 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(30 mL) 및 DCM(30 mL)으로 희석하였다. 수성 층을 DCM/MeOH 혼합물(9/1; 3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 97/3)로 정제하여 표제 생성물(10.0 mg, 19%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.64분; m/z 683.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.65 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 3H), 6.35 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 5,47 (q, J = 2,4Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3,30-3,22 (m, 2 H), 2,56 (s, 3H), 2,30-2.12 (m, 4 H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,69 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H).

[1015] **화합물 111:** (R)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1016] 

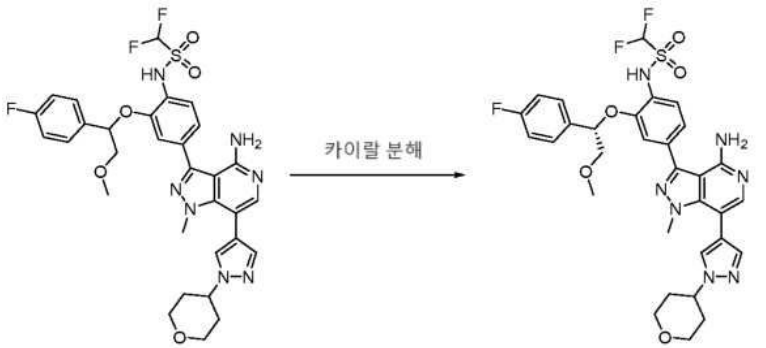
[1017] (R)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드를 라세미 혼합물(화합물 102)의 카이랄 HPLC 정제에 의해 수득하였다. 분리는 n-헥산/에탄올/TFA = 50/50/0.1을 이동상으로 및 25℃에서 유속 25 mL/분을 사용하여 UniChiral CND-5H(컬럼 크기 21.2 mm I.D. x 250 mm L) 상에서 실행하였다. 생성물 잔류 시간 = 5.38분

[1018] 잔류물을 포화 Na_2CO_3 수용액을 이용하여 pH=8로 조정하였다. 잔류물을 물로 추가로 희석하고 유기물을 EtOAc(3회)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다.

[1019] 거울상이성질체 과잉률은 UniChiral CND-5H,4.6*250 mm(50%n-헥산/50%에탄올/0.1%TFA, 유속 1 mL/분, 주입 10 μL, 온도 30℃, 잔류 시간 5.38분) 상에서 계산하여 ee>98%였다.

[1020] LCMS(방법 A): 3.10분, m/z 672.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl^3$): 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.12 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 4.43 (tt, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (t, J = 2.8 Hz, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 4H).

[1021] **화합물 112:** (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1022] 

[1023] (S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드를 라세미 혼합물(화합물 102)의 카이랄 HPLC 정제에 의해 수득하였다. 분리는 n-헥산/에탄올/TFA = 50/50/0.1을 이동상으로 및 25℃에서 유속 25 mL/분을 사용하여 UniChiral CND-5H(컬럼 크기 21.2 mm I.D. x 250 mm L) 상에서 실행하였다. 생성물 잔류 시간 = 7.14 분.

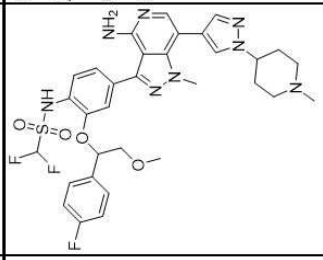
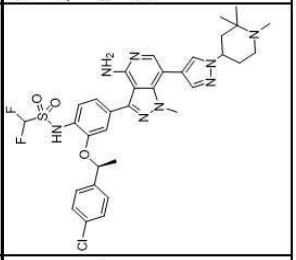
[1024] 잔류물을 포화 Na2CO3 수용액을 이용하여 pH=8로 조정하였다. 잔류물을 물로 추가로 희석하고 유기물을 EtOAc(3회)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다.

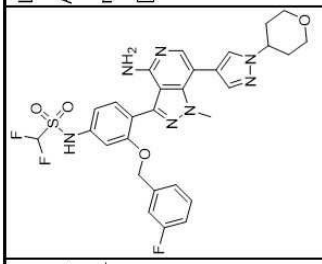
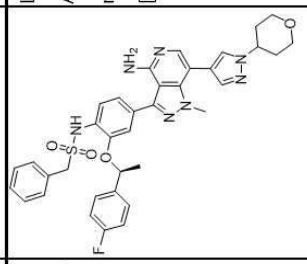
[1025] 거울상이성질체 과잉률은 UniChiral CND-5H,4.6*250 mm(50%n-헥산/50%에탄올/0.1%TFA, 유속 1 mL/분, 주입 10 μL, 온도 30℃, 잔류 시간 5.38분) 상에서 계산하여 ee>98%였다.

[1026] LCMS(방법 A): 3.12 분, m/z 672.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.10 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 4.43 (tt, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (t, J = 2.8 Hz, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 4H).

[1027] 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해 제조된 추가의 예시적인 화합물은 하기 표에 상세히 기재되어 있다.

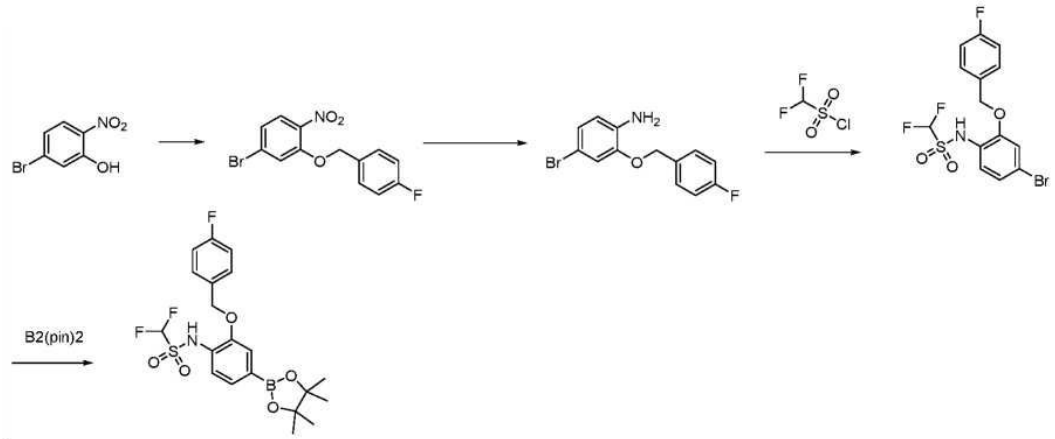
[1028]

화합물 번호	명칭	구조	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터
139	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		LCMS: (방법 A), 2.57 분, m/z: 685.1 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.97 (s, 1H),7.61 (s, 2H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.77 (t, J = 52 Hz, 1H),5.69 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.17 (s,1H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 3H).
159	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((S)-1-(4-클로로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		LCMS: (방법 A), 3.03 분, m/z 699.2 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.96 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.59 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.66-5.64 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 6H), 1.74-1.66 (m, 3H), 1.53 (d, J = 4 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 12 Hz, 6H).

135	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-3-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		LCMS: (방법 A), 2.95 분, m/z 628.1 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.05 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (q, J = 7.4, 6.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.46 (dt, J = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 1H), 2.02 (dt, J = 12.0, 5.5 Hz, 4H).
127	(S)-N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1-페닐메탄설폰아미드		LCMS: (방법 A), 3.16 분, m/z 682.1 $[M+H]^+$	(400 MHz, DMSO-d_6): 9.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.37-7.44 (m, 6H), 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.68-5.66 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (td, J = 10.8, 2.8 Hz, 2H), 2.04-1.98 (m, 4H), 1.62 (d, J = 6 Hz, 3H)

[1029]

[1030] **중간체** C: ,1-디플루오로-N-{2-[(4-플루오로페닐)메톡시]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐}메탄설폰아미드



[1031]

[1032] **단계 1:** 4-브로모-2-((4-플루오로벤질)옥시)-1-니트로벤젠

[1033] MeCN(100 mL) 중 5-브로모-2-니트로페놀(10 g, 45.8 mmol), K_2CO_3(12.6 g, 91.6 mmol), 및 1-(브로모메틸)-4-플루오로벤젠(8.65 g, 45.8 mmol)의 혼합물을 N_2 하의 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 건조시킨 후(Na_2SO_4) 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(15.0 g, 100%)을 백색 고체로 생성하였다.

[1034] **단계 2**: 4-브로모-2-((4-플루오로벤질)옥시)아닐린

[1035] MeOH(300 mL) 및 포화 수성 NH_4Cl(100 mL) 중 4-브로모-2-((4-플루오로벤질)옥시)-1-니트로벤젠(15 g, 45.9 mmol)의 용액에 Zn 분진(14.9 g, 229 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 H_2O(250 mL)와 EtOAc(300 mL) 사이에 분배하고 유기 층을 분리하고, 건조시킨 후(Na_2SO_4) 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(13.0 g, 96%)을 흑색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 A): 4.24분, m/z: 296.0 $[M+H]^+$.

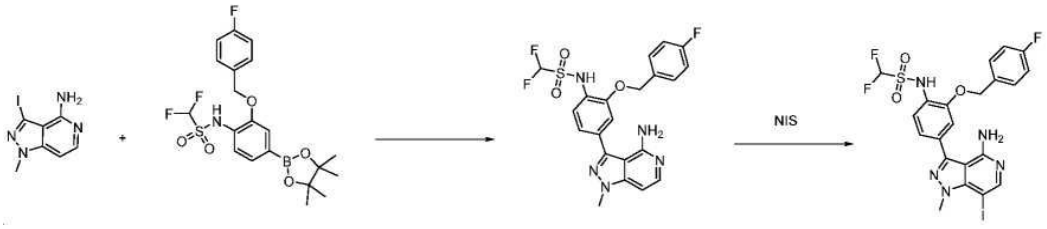
[1036] **단계 3**: N-{4-브로모-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐}-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1037] DCM(10 mL) 중 4-브로모-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]아닐린(8.2 g, 27.6 mmol)의 용액에 피리딘(6.54 g, 82.8 mmol) 및 디플루오로메탄설포닐 클로라이드(4.98 g, 33.1 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 30/1)로 정제하여 표제 생성물(7.77 g, 69%)을 백색 고체로 생성하였다.

[1038] **단계 4**: 1,1-디플루오로-N-{2-[(4-플루오로페닐)메톡시]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐}메탄설폰아미드

[1039] 탈기된 1,4-디옥산(100 mL) 중 N-{4-브로모-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐}-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(7.77 g, 18.9 mmol), $B_2(pin)_2$(5.25 g, 20.7 mmol), AcOK(3.70 g, 37.8 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(1.38 g, 1.89 mmol)의 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여 표제 생성물(7.14 g, 82%)을 백색 고체로 생성하였다.

[1040] **중간체 AC:** N-(4-(4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1041] 

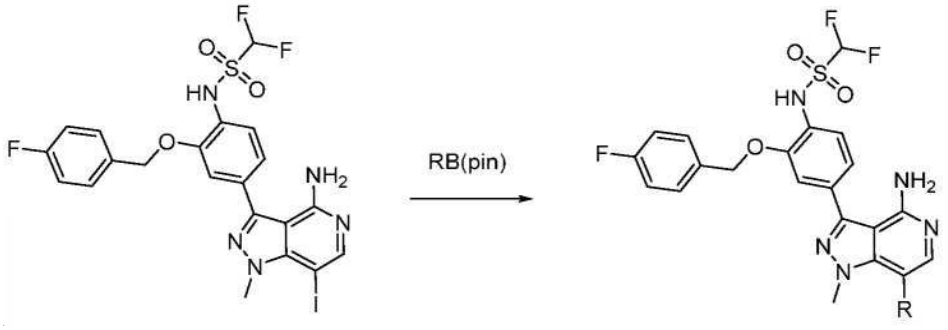
[1042] **단계 1:** N-(4-{4-아미노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(**화합물 10**)

[1043] 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 7.5 mL) 중 메틸 3-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민(100 mg, 0.365 mmol), 1,1-디플루오로-N-{2-[(4-플루오로페닐)메톡시]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐}메탄설폰아미드(166 mg, 0.365 mmol), Na_2CO_3(77.3 mg, 0.7296 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(29.7 mg, 0.03648 mmol)의 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 표제 생성물(130 mg, 75%)을 회색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.04분, m/z: 478.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 3H), 7.03-6.76 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.03 (s, 3H).

[1044] **단계 2:** N-(4-(4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1045] DMF(15 mL) 중 N-(4-{4-아미노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(1.28 g, 2.68 mmol), NIS(661 mg, 2.94 mmol)의 혼합물을 N_2 하의 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 표제 생성물(550 mg, 34%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.60분, m/z: 604.2 $[M+H]^+$.

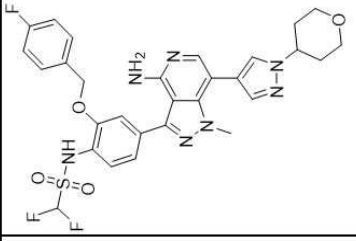
[1046] **중간체 AC와 보로네이트 에스테르 사이의 스즈키 반응에 대한 일반적인 절차 C**

[1047] 

[1048] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 0.2 M) 중 N-(4-(4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(1 당량), 보로네이트 에스테르(1.1 당량), Na_2CO_3(3 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(0.1 당량)의 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 유기물을 EtOAc(3 x)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제하여 표제 생성물을 황색 고체로 생성하였다.

[1049] 하기 화합물을 **일반적인 절차 C**에 따라 제조하였다.

[1050]

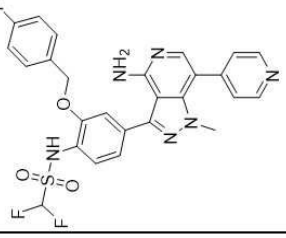
화합물	명칭	구조	수율	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터	보로네이트 에스테르
화합물 13	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		48%	(방법 A); 3.14 분, m/z: 628.2 [M+H]$^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.04 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 4H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 6.89 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 4H).	1-(옥산-4-일)-4-(3,3,4,4-테트라메틸보롤란-1-일)-1H-피라졸

[1051]

화합물					
12	N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		51%	(방법 A): 3.07 분, m/z: 588.1 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.93 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 4H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 6.92 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.96-4.93 (m, 3H), 4.23-4.20 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.76 (s, 2H).	2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]에탄-1-올

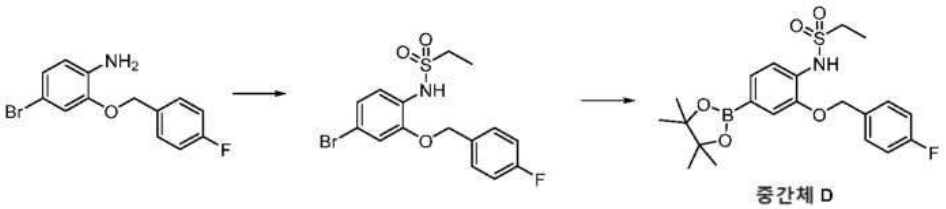
[1052]

화합물	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		38%	(방법 A): 3.12 분, m/z: 558.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).	1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

화합물				
14	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		38%	(방법 A): 2.93 분, (400 MHz, DMSO-d_6): 8.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 3H), 6.93 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.66 (s, 3H). m/z: 554.1 $[M+H]^+$.
4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘				

[1053]

[1054] **중간체 D:** N-(2-((4-플루오로벤질)옥시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄설폰아미드



중간체 D

[1055]

[1056] **단계 1**: N-(4-브로모-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄설폰아미드

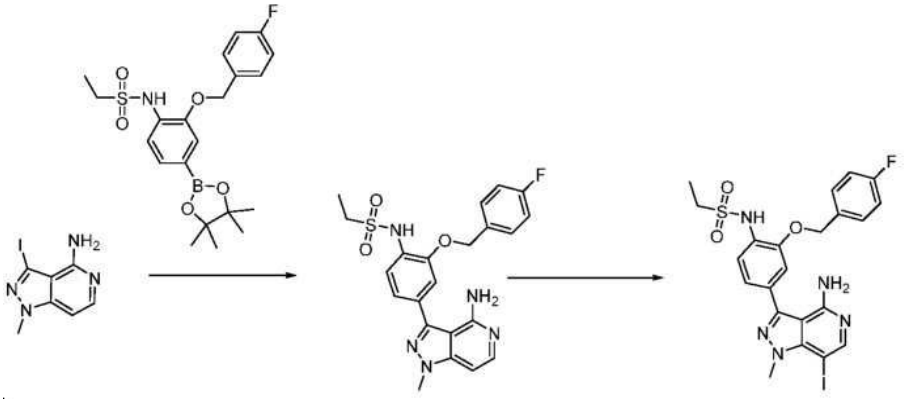
[1057] 4-브로모-2-((4-플루오로벤질)옥시)아닐린(13 g, 43.8 mmol), $EtSO_2Cl$(8.43 g, 65.6 mmol), 피리딘(50 mL) 및 $CHCl_3$(50 mL)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/1)로 정제하여 표제 생성물(12.5 g, 73%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS (방법 A): 4.24분, m/z: 410.0 $[M+H]^+$.

[1058] **단계 2:** N-(2-((4-플루오로벤질)옥시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄설폰아미드

[1059] 탈기된 1,4-디옥산(200 mL) 중 N-(4-브로모-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄설폰아미드(12.5 g, 32.1 mmol)

Pd(dppf)Cl_2(1.46 g, 1.60 mmol), AcOK(6.29 g, 64.2 mmol) 및 B_2pin_2(8.96 g, 35.2 mmol)의 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 2/1)로 정제하여 표제 생성물(14.8 g, >100%)을 갈색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 4.51분, m/z: 453.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.99 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 3.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (s, 12H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1060] **중간체 AD:** N-(4-(4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄설폰아미드



[1061]

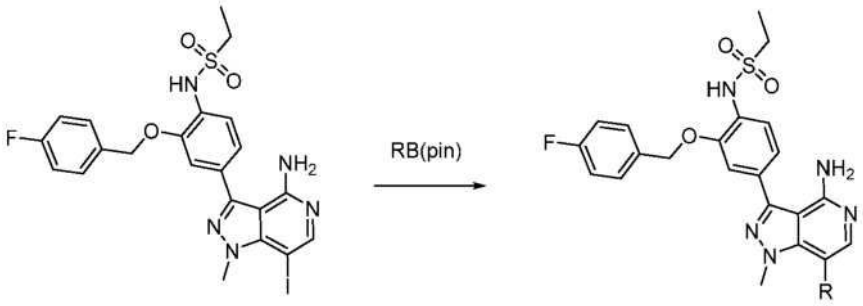
[1062] **단계 1:** N-(4-{4-아미노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)에탄-1-설폰아미드

[1063] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 10 mL) 중 3-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민(50 mg, 182 μmol), N-{2-[(4-플루오로페닐)메톡시]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐}에탄-1-설폰아미드(94.8 mg, 218 μmol), Pd(dppf)Cl_2(14.8 mg, 18.2 μmol) 및 Na_2CO_3(57.8 mg, 546 μmol)의 혼합물을 μW 하의 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 표제 생성물(20 mg, 24%)을 갈색 고체로 생성하였다.

[1064] **단계 2:** N-(4-(4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄설폰아미드

[1065] DMF(100 mL) 중 N-(4-{4-아미노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)에탄-1-설폰아미드(3.5 g, 7.68 mmol) 및 NIS(3.44 g, 15.3 mmol)의 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 유기물을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 4/1 내지 1/4, v/v)로 정제하여 표제 생성물(1.5 g, 47%)을 황색 고체로 생성하였다.

[1066] **중간체 AD와 보로네이트 에스테르/보론산 사이의 스즈키 반응에 대한 일반적인 절차 D**

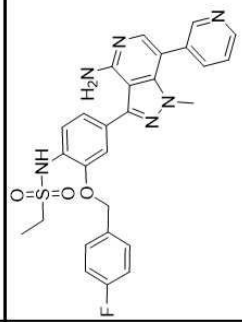


[1067]

[1068] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 0.2 M) 중 N-(4-(4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄설폰아미드(1 당량), 보로네이트 에스테르/보론산(1.1 당량), Na_2CO_3(3 당량)

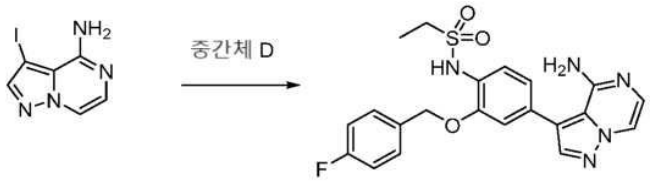
및 Pd(dppf)Cl_2(0.1 당량)의 혼합물을 N2 하의 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 유기물을 EtOAc(3 x)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제하여 바람직한 생성물을 황색 고체로 생성하였다.

[1069] 하기 화합물을 **일반적인 절차 D**에 따라 제조하였다.

화합물 번호	화합물 명칭	구조	수율	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터	SM
화합물 1	N-(4-(4-아미노-1-메틸-7-(피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄설폰아미드		39% (방법 A)	2.95 분, m/z: 533.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, $CDCl_3$): 9.13 (s, 1H), 8.65 (d, J = 6.0 Hz,1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (q, J = 14.4 HZ, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.47 (d, 8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 6.04 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.06 (q, J =	4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

[1070]

[1071] **화합물 64:** N-(4-(4-아미노피라졸로[1,5-a]피라진-3-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)에탄-1-설폰아미드



중간체 A3

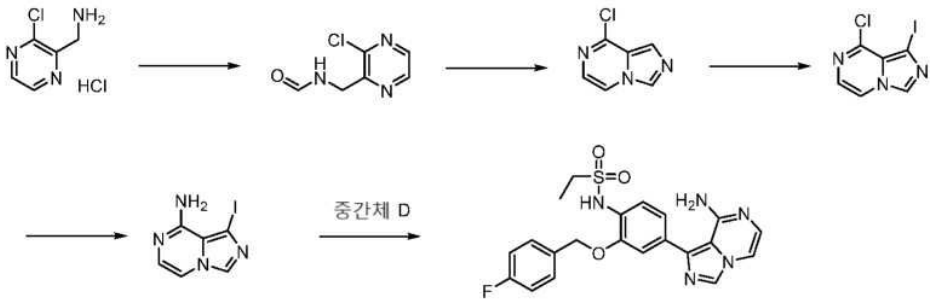
[1072]

[1073] **단계 1:** *N*-(4-(4-아미노피라졸로[1,5-*a*]피라진-3-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)에탄-1-설폰아미드

[1074] 1,4-디옥산/물(4/1, 2 mL) 중 3-요오도피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-아민(20 mg, 0.08 mmol), *N*-(2-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄-1-설폰아미드(36.8 mg, 0.08 mmol) 및

Na_2CO_3(16.3 mg, 0.15 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2(5.62 mg, 8 μmol)를 첨가하고, 반응물을 μW 조사와 함께 120℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과시키고, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc:*c*-Hex)로 정제하여 표제 생성물(5.6 mg, 17%)을 갈색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.45분, m/z 442.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.88 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 3.15 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[1075] **화합물 63:** N-(4-(8-아미노이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)에탄-1-설폰아미드



[1076]

[1077] **단계 1:** *N*-((3-클로로피라진-2-일)메틸)포름아미드

[1078] $HC(OMe)_3$(6.06 mL, 55.5 mmol) 중 1-(3-클로로피라진-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드(1.0 g, 5.55 mmol)의 용액을 N_2 분위기 하의 110℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 DCM에 용해시켰다(taken up). 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 표제 생성물(772 mg, 81%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 E): 0.33분, m/z 172.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.46 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 8.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 8.35-8.33 (m, 1 H), 6.94 (bs, 1 H), 4.76-4.74 (m, 2 H).

[1079] **단계 2:** 8-클로로이미다조[1,5-a]피라진

[1080] MeCN(20 mL) 중 *N*-((3-클로로피라진-2-일)메틸)포름아미드(0.83 g, 4.83 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시킨 후 $POCl_3$(1.34 mL, 14.4 mmol)를 적가하였다. 반응물을 0℃에서 5분 동안 교반한 후 DMF(2방울)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 물로 희석하였다. pH는 포화 수성 $NaHCO_3$를 이용하여 ~8로 조정하고 수성 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 표제 생성물(631 mg, 85%)을 분홍색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 0.62분, m/z 154.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 8.70 (d, *J* = 0.6 Hz, 1 H), 8.39 (dd, *J* = 4.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H).

[1081] **단계 3:** 8-클로로-1-요오도이미다조[1,5-a]피라진

[1082] DMF(20 mL) 중 8-클로로이미다조[1,5-a]피라진(150 mg, 0.98 mmol)의 용액에 NIS(240 mg, 1.07 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-5% MeOH:DCM)로 정제하여 표제 생성물(51.9 mg, 19%)을 담황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.15분, m/z 280.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 8.68 (s, 1 H), 8.43 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H).

[1083] **단계 4:** 1-요오도이미다조[1,5-a]피라진-8-아민

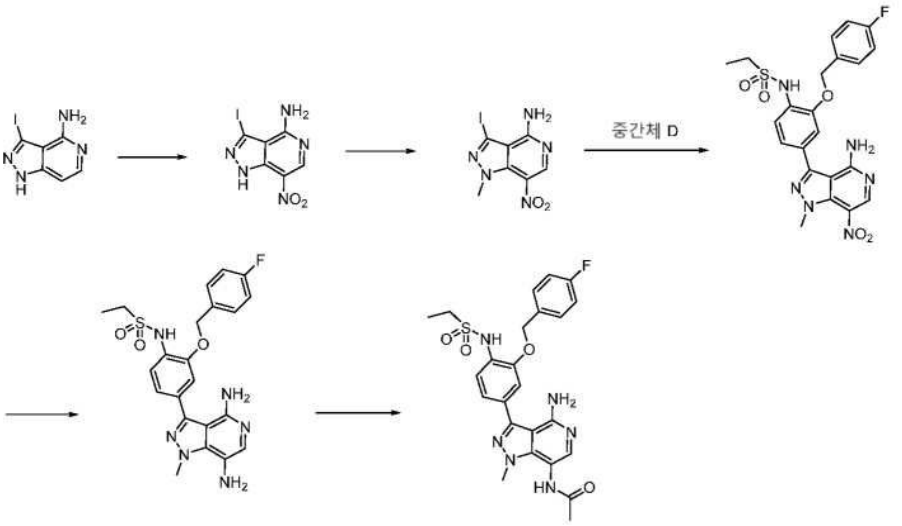
[1084] MeOH(1 mL) 중 8-클로로-1-요오도이미다조[1,5-a]피라진(50 mg, 0.18 mmol)의 용액에 MeOH(3 mL) 중 7M NH_3를 첨가하고 반응물을 밀봉된 튜브의 100℃에서 밤새 가열하였다. 일단 냉각되면, 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH:DCM)로 정제하여 표제 생성물(24.9 mg, 54%)을 황색 고체로

생성하였다. LCMS(방법 D): 0.21분, m/z 261.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 8.35 (s, 1 H), 7.23 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 6.58 (bs, 2 H).

[1085] **단계 5:** *N*-(4-(8-아미노이미다조[1,5-*a*]피라진-1-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)에탄-1-설폰아미드

[1086] 탈기된 1,4-디옥산/물(4/1, 3 mL) 중 1-요오도이미다조[1,5-*a*]피라진-8-아민(50 mg, 0.19 mmol), *N*-(2-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄-1-설폰아미드(92.0 mg, 0.21 mmol) 및 Na_2CO_3(40.7 mg, 0.38 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2(14.0 mg, 19.2 μmol)를 첨가하고, 반응물을 μW 조사와 함께 120℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과시키고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-5% MeOH:DCM)에 이어, 분취용-HPLC(방법 B, 구배 30-60% MeCN)로 정제하여 표제 생성물(12.1 mg, 14%)을 주황색 고체(포르메이트 염)로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.26분, m/z 442.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 9.06 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.64-7.59 (m, 2 H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.27-7.16 (m, 3 H), 7.04 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.13 (s, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 3.04 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3 H).

[1087] **화합물 2:** N-(4-아미노-3-(4-(에틸설폰아미도)-3-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)아세트아마이드



[1088]

[1089] **단계 1**: 3-요오도-7-니트로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민

[1090] H_2SO_4(50 mL) 중 3-요오도-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민(500 mg, 1.92 mmol)의 용액에 HNO_3(238 μL, 5.76 mmol)를 첨가하고 용액을 25℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(150 mL)에 붓고 NaOH 수용액을 이용하여 pH=8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(250 mL x 3)로 추출하고 조합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(270 mg, 46%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.34분, m/z: 305.9 $[M+H]^+$.

[1091] **단계 2:** 3-요오도-1-메틸-7-니트로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민

[1092] DMF(4 mL) 중 3-요오도-7-니트로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민(160 mg, 0.52 mmol), K_2CO_3(72.3 mg, 0.52 mmol) 및 요오도메탄(74.4 mg, 0.52 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하고 고체를 여과시켰다. 필터 케이크를 물(5 mL)로 세척하고 감압 하에서 건조시켜 표제 생성물(160 mg 96%)을 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.14분, m/z: 319.9 $[M+H]^+$.

[1093] **단계 3**: N-(4-{4-아미노-1-메틸-7-니트로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)에탄-1-설폰아미드

[1094] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 2.5 mL) 중 3-요오도-1-메틸-7-니트로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민(190 mg, 0.59 mmol), N-{2-[(4-플루오로페닐)메톡시]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐}에탄-1-설

폰아미드(259 mg, 0.60 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(24.3 mg, 0.03 mmol) 및 K_2CO_3(245 mg, 1.78 mmol)의 혼합물을 100 ℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 표제 생성물(200 mg 67%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.78분, m/z: 501.1 $[M+H]^+$.

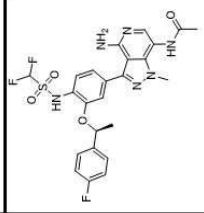
[1095] **단계 4**: N-(4-{4,7-디아미노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)에탄-1-설폰아미드

[1096] MeOH(5 mL) 및 수성 NH_4Cl(5 mL) 중 N-(4-{4-아미노-1-메틸-7-니트로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)에탄-1-설폰아미드(125 mg, 0.25 mmol) 및 Zn 분진(81.0 mg, 1.24 mmol)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 유기물을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 표제 생성물(27 mg, 23%)을 갈색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.97분, m/z: 471.1 $[M+H]^+$.

[1097] **단계 5:** N-(4-아미노-3-(4-(에틸설폰아미도)-3-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)아세트아미드

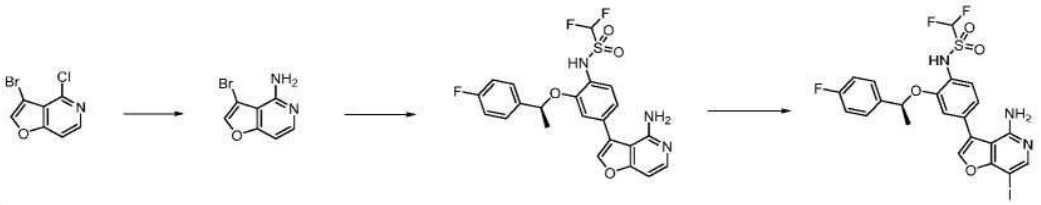
[1098] DMF(1 mL) 중 N-(4-{4,7-디아미노-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)에탄-1-설폰아미드(27 mg, 0.057 mmol), AcOH(3.44 mg, 57 μmol) 및 DIEA(22.2 mg, 0.17 mmol)의 용액에 HATU(30.5 mg, 0.12 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 표제 생성물(8 mg, 27%)을 갈색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 B): 2.80분, m/z: 513.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.60 (s, 1H), 9.08 (bs, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 3H), 5.78 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1099] 유사하게, 하기 화합물을 화합물 2 합성의 단계 3의 **중간체 B1** (S)-1,1-디플루오로-N-(2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄 설폰아미드를 사용하여 제조하였다.

화합물 번호	명칭	구조	수율	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터
화합물 47	(S)-N-(4-아미노-3-(4-((디플루오로메틸)설폰아미도)-3-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)아세트아미드			(방법 A): 2.92 분, m/z: 549.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 9.61 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23-7.08 (m, 5H), 6.92 (t, J = 52.7 Hz, 1H), 5.72-5.62 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[1100]

[1101] **중간체 BB:** N-(4-{4-아미노-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드



[1102]

[1103] **단계 1:** 3-브로모푸로[3,2-c]피리딘-4-아민

[1104] 수성 NH_3(200 mL) 및 1,4-디옥산(20 mL) 중 3-브로모-4-클로로푸로[3,2-c]피리딘(1 g, 4.30 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브의 150℃에서 36시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5/1)로 정제하여 표제 생성물(400 mg, 44%)을 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 0.89분, m/z: 212.9, 214.9 $[M+H]^+$.

[1105] **단계 2:** N-(4-{4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄

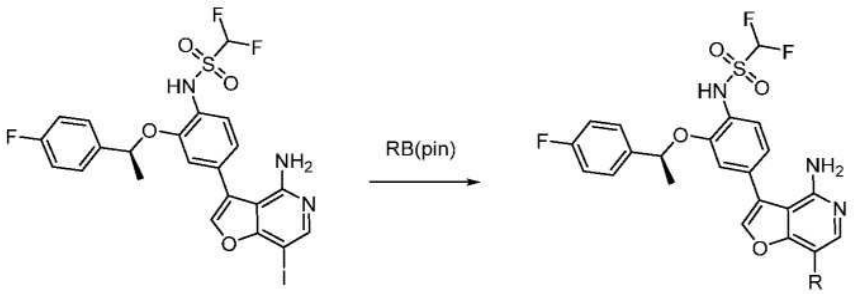
설폰아미드

[1106] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 20 mL) 중 3-브로모푸로[3,2-c]피리딘-4-아민(350 mg, 1.64 mmol)의 용액에 1,1-디플루오로-N-{2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐}메탄설폰아미드(772 mg, 0.542 mmol), Na_2CO_3(396 mg, 3.74 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(152 mg, 0.187 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 물(50 mL)로 희석하였다. 유기물을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 50/1)로 정제하여 표제 생성물(400 mg, 51%)을 흑색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.02분, m/z: 478.1 $[M+H]^+$.

[1107] **단계 3:** N-(4-{4-아미노-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1108] DMF(5 mL) 중 N-(4-{4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(400 mg, 0.838 mmol)의 용액에 NIS(375 mg, 1.67 mmol)를 첨가하였다. N_2 하의 85℃에서 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 물(50 mL)로 희석하고 유기물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 25/1)로 정제하여 표제 생성물(90 mg, 18%)을 흑색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.82분, m/z : 604.0 $[M+H]^+$.

[1109] **중간체 BB와 보로네이트 에스테르 사이의 스즈키 반응에 대한 일반적인 절차 B1**

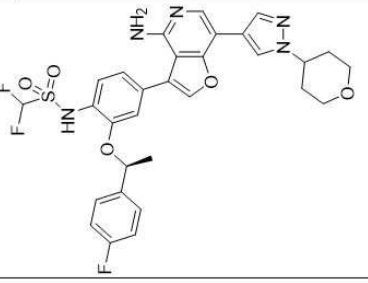


[1110]

[1111] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 0.2 M) 중 N-(4-{4-아미노-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(1 당량), 보로네이트 에스테르(1.1 당량), Na_2CO_3(3 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(0.1 당량)의 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 유기물을 EtOAc(3 x)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제하여 표제 생성물을 황색 고체로 생성하였다.

[1112] 하기 화합물을 **일반적인 절차 B1**에 따라 제조하였다.

[1113]

화합물 번호	화합물 명칭	구조	수율	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터	SM
화합물 7	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		48%	(방법 A); 3.28 분, m/z: 628.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 10.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.01 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 5.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.51-4.44 (m, 1H), 3.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 4H), 1.58 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	1-(옥산-4-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

[1114]

화합물			34%	(방법 A):	(400 MHz, DMSO-d_6): 8.19 (s, 2H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 52.4 Hz, 2H), 5.67 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.76 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 8.0 Hz, 3H).
9	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		3.07	m/z: 588.2 [M+H]$^+$.	

화합물		45%	(방법 A): 3.22 분, m/z: 558.1 [M+H]+. (400 MHz, DMSO-d_6): 10.48 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.96 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.97 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.58 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.58 (d, J = 8.0 Hz, 3H).
8	(S)-N-(4-(4-아미노-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-(1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		

[1115]

[1116] **중간체 BC:** N-(4-{4-아미노-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1117]

[1118] **단계 1:** 3-{4-아미노-3-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐}푸로[3,2-c]피리딘-4-아민

[1119] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 20 mL) 중 3-브로모푸로[3,2-c]피리딘-4-아민(400 mg, 1.87 mmol)의 용액에 2-[(4-플루오로페닐)메톡시]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(641 mg, 0.5418 mmol), Na_2CO_3(396 mg, 3.74 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(152 mg, 0.187 mmol)를 첨가하였다. N_2 하의 100℃에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(50 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 50/1)로

정제하여 표제 생성물(460 mg, 70%)을 갈색 오일로 생성하였다. LCMS(방법 A): 2.89분, m/z: 350.1 $[M+H]^+$.

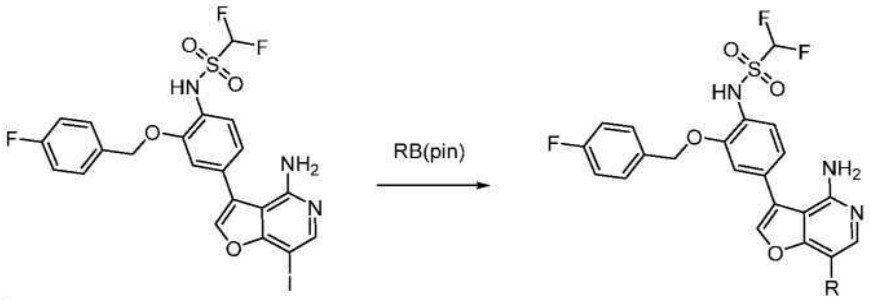
[1120] **단계 2**: N-(4-{4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1121] DCM(10 mL) 및 피리딘(541 mg, 6.85 mmol) 중 3-{4-아미노-3-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐}푸로[3,2-c]피리딘-4-아민(480 mg, 1.37 mmol)의 용액에 디플루오로메탄설포닐 클로라이드(550 μL, 2.05 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 50/1)로 정제하여 표제 생성물(240 mg, 38%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.22분, m/z: 464.1 $[M+H]^+$.

[1122] **단계 3**: N-(4-{4-아미노-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1123] DMF(3 mL) 중 N-(4-{4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(120 mg, 0.259 mmol)의 용액에 NIS(116 mg, 0.518 mmol)를 첨가하였다. N_2 하의 85℃에서 6시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 25/1)로 정제하여 표제 생성물(20 mg, 13%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.78분, m/z : 590.0 $[M+H]^+$.

[1124] **중간체 BC와 보로네이트 에스테르 사이의 스즈키 반응에 대한 일반적인 절차 B2**

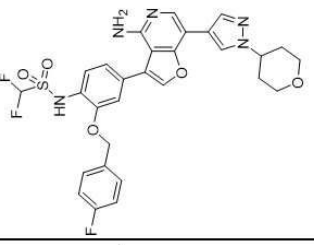


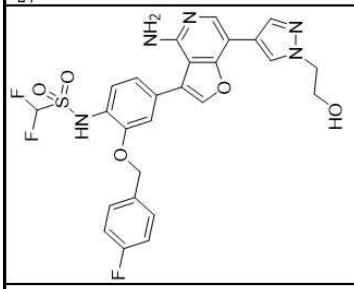
[1125]

[1126] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 0.2 M) 중 N-(4-{4-아미노-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(1 당량), 보로네이트 에스테르(1.1 당량), Na_2CO_3(3 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(0.1 당량)의 혼합물을 N_2 하의 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 유기물을 EtOAc(3 x)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제하여 표제 생성물을 황색 고체로 생성하였다.

[1127] 하기 화합물을 **일반적인 절차 B2**에 따라 제조하였다.

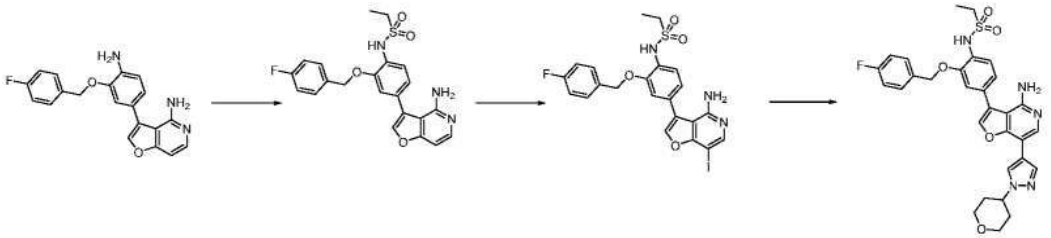
[1128]

화합물 번호	화합물명칭	구조	수율	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터	보론산 에스테르
화합물 5	N-(4-(4-아미노-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		48%	(방법 A); 3.28 분, m/z: 614.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 10.53 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.98 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.02 (s, 4H).	1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

화합물				
6	N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드		51%	(방법 A): 3.04 분, m/z: 574.1 $[M+H]^+$. (400 MHz, DMSO-d_6): 10.55 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.92 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.94 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81-3.77 (m, 2H).	2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]에탄-1-올

[1129]

[1130] **화합물 3:** N-(4-(4-아미노-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄설폰아미드



[1131]

[1132] **단계 1**: N-(4-{4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)에탄-1-설폰아미드

[1133] DCM(20 mL) 및 피리딘(510 µL, 5.99 mmol) 중 3-{4-아미노-3-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐}푸로[3,2-c]피리딘-4-아민(420 mg, 1.20 mmol)의 용액에 $EtSO_2Cl$(230 mg, 1.79 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반한 후 물(50 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 50/1)로 정제하여 표제 생성물

(400 mg, 76%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.04분, m/z: 442.1 $[M+H]^+$.

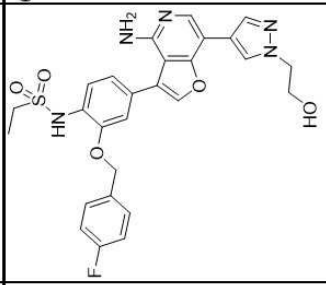
[1134] **단계 2**: N-(4-{4-아미노-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)에탄-1-설폰아미드

[1135] DMF(5 mL) 중 N-(4-{4-아미노푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)에탄-1-설폰아미드(200 mg, 0.45 mmol)의 용액에 NIS(203 mg, 0.91 mmol)를 첨가하였다. N_2 하의 85℃에서 6시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(50 mL)로 희석하고 유기물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 25/1)로 정제하여 표제 생성물(80 mg, 31%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.63분, m/z: 568.0 $[M+H]^+$.

[1136] **단계 3**: N-(4-(4-아미노-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄설폰아미드

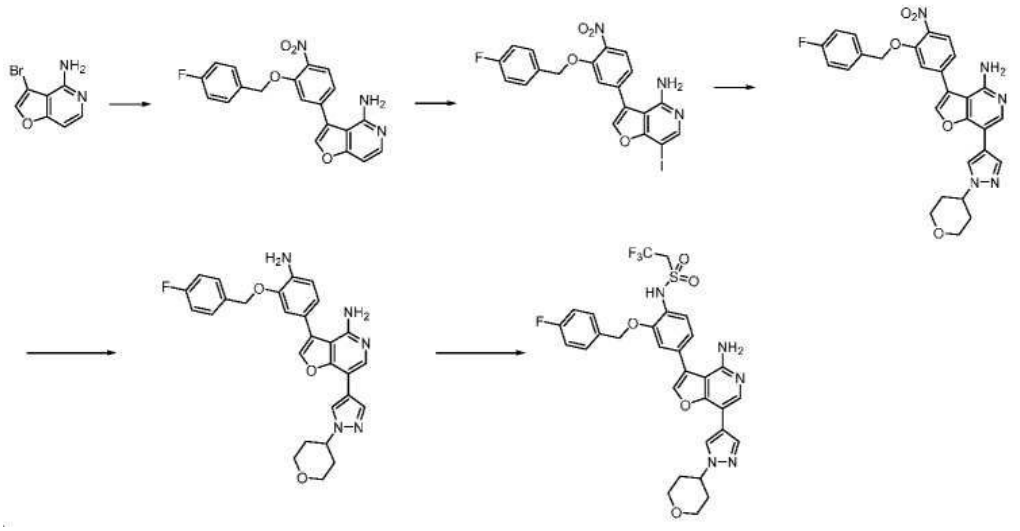
[1137] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 1.25 mL) 중 N-(4-{4-아미노-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-3-일}-2-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐)에탄-1-설폰아미드(50 mg, 88 μmol)의 용액에 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(24.0 mg, 88 μmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$(7.19 mg, 8.8 μmol) 및 Na_2CO_3(18.6 mg, 0.1762 mmol)를 첨가하였다. μW 조사와 함께 100℃에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL)로 희석하고 유기물을 EtOAc(2 x 5 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 표제 생성물(30 mg, 58%)을 갈색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.13분, m/z: 592.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.51-4.46 (m, 1H), 3.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.02 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04-1.98 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1138] 하기 화합물을 **화합물 3**의 단계 3에 따라 유사하게 제조하였다.

화합물 번호	화합물 명칭	구조	수율	LCMS 데이터	^{1}H NMR 데이터	보론산 에스테르
4	N-(4-(4-아미노-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)에탄설폰아미드		69%	(방법 A): 2.93 분; m/z: 552.2 $[M+H]^+$.	(400 MHz, DMSO-d_6): 9.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.95 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)에탄-1-올

[1139]

[1140] **화합물 11:** N-(4-(4-아미노-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-설폰아미드



[1141]

[1142] **단계 1**: 3-{3-[(4-플루오로페닐)메톡시]-4-니트로페닐}푸로[3,2-c]피리딘-4-아민

[1143] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 30 mL) 중 3-브로모푸로[3,2-c]피리딘-4-아민(570 mg, 2.67 mmol)의 용액에 2-{3-[(4-플루오로페닐)메톡시]-4-니트로페닐}-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(996 mg 2.67 mmol), Na_2CO_3(396 mg, 3.74 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(152 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. N_2 하의 100℃에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1)로 정제하여 표제 생성물(610 mg, 60%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.13분, m/z: 380.1 $[M+H]^+$.

[1144] **단계 2**: 3-{3-[(4-플루오로페닐)메톡시]-4-니트로페닐}-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-4-아민

[1145] DMF(11 mL) 중 3-{3-[(4-플루오로페닐)메톡시]-4-니트로페닐}푸로[3,2-c]피리딘-4-아민(550 mg, 1.44 mmol)의 용액에 NIS(647 mg, 2.88 mmol)를 첨가하였다. N_2 하의 85에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(50 mL)로 희석하고 유기물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 표제 생성물(530 mg, 73%)을 갈색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 4.01분, m/z: 506.0 $[M+H]^+$.

[1146] **단계 3**: 3-{3-[(4-플루오로페닐)메톡시]-4-니트로페닐}-7-[1-(옥산-4-일)-1H-피라졸-4-일]푸로[3,2-c]피리딘-4-아민

[1147] 탈기된 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 5 mL) 중 3-{3-[(4-플루오로페닐)메톡시]-4-니트로페닐}-7-요오도푸로[3,2-c]피리딘-4-아민(200 mg, 396 μmol)의 용액에 1-(옥산-4-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(110 mg, 396 μmol), Pd(dppf)Cl_2(32.3 mg, 39.6 μmol) 및 Na_2CO_3(83.9 mg, 0.79 mmol)를 첨가하였다. μW 조사와 함께 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL)로 희석하고 유기물을 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 표제 생성물(45 mg, 22%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.40분, m/z: 530.2 $[M+H]^+$.

[1148] **단계 4**: 3-{4-아미노-3-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐}-7-[1-(옥산-4-일)-1H-피라졸-4-일]푸로[3,2-c]피리딘-4-아민

[1149] MeOH(6 mL) 중 3-{3-[(4-플루오로페닐)메톡시]-4-니트로페닐}-7-[1-(옥산-4-일)-1H-피라졸-4-일]푸로[3,2-c]피리딘-4-아민(45 mg, 0.085 mmol)의 용액에 포화 수성 NH_4Cl(2 mL)에 이어 Zn 분진(27.7 mg, 0.425 mmol)을 첨가하였다. 60℃에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(5 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 표제 생성물(40 mg, 94%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.16분, m/z: 500.2 $[M+H]^+$.

[1150] **단계 5**: N-(4-(4-아미노-7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)푸로[3,2-c]피리딘-3-일)-2-((4-플루오로벤질)옥시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-설폰아미드

[1151] DCM(5 mL) 중 3-{4-아미노-3-[(4-플루오로페닐)메톡시]페닐}-7-[1-(옥산-4-일)-1H-피라졸-4-일]푸로[3,2-c]피리딘-4-아민(50 mg, 0.1 mmol) 및 피리딘(40.2 μL, 0.5 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로에탄-1-설포닐 클로라이드(18.2 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 표제 생성물(30 mg, 47%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 A): 3.32분, m/z: 646.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.92 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (t, J =8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J =1.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.29 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 2.01 (s, 4H).

[1152] **화합물 62**: N-(4-(3-아미노-1H-인다졸-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)에탄-1-설폰아미드

[1153] 

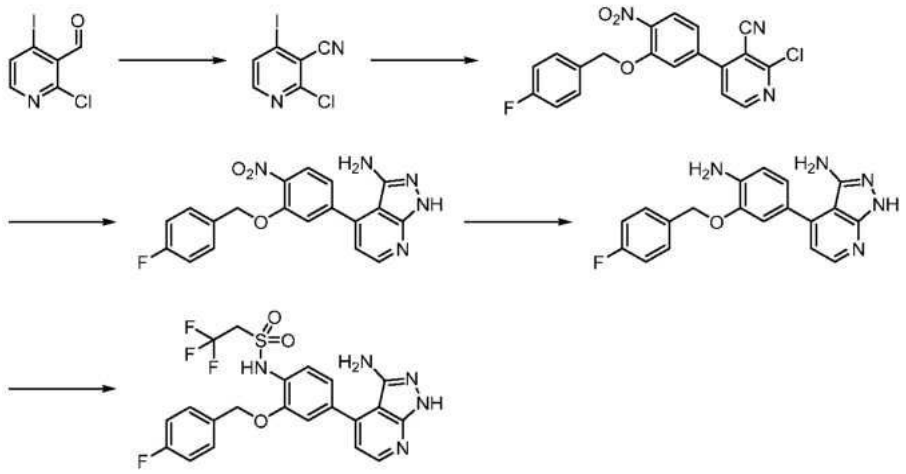
[1154] **단계 1**: 4-브로모-1*H*-인다졸-3-아민

[1155] EtOH(2 mL) 중 2-브로모-6-플루오로벤조니트릴(200 mg, 1.00 mmol)의 용액에 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$(241 μL, 4.99 mmol)를 첨가하고 반응물을 12시간 동안 환류 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 얼음 상에서 냉각시켰다. 침전물을 여과를 통해 수집하고 공기-건조시켜 표제 생성물(195 mg, 92%)을 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.07분, m/z 214.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 7.26 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 5.13 (s, 2H).

[1156] **단계 2**: *N*-(4-(3-아미노-1*H*-인다졸-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)에탄-1-설폰아미드

[1157] 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 5 mL) 중 4-브로모-1*H*-인다졸-3-아민(50 mg, 0.24 mmol), *N*-(2-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸)-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄-1-설폰아미드(112 mg, 0.26 mmol) 및 Na_2CO_3(49.9 mg, 0.47 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2(17.2 mg, 0.02 mmol)를 첨가하고, 반응물을 μW 조사와 함께 100℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과시키고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-5% MeOH:DCM)로 정제하여 표제 화합물(89.9 mg, 87%)을 갈색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.88분, m/z 441.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 9.06 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 5H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 3.8, 3.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.04 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1158] **화합물 67**: N-(4-(3-아미노-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-설폰아미드



[1159]

[1160] **단계 1:** 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보니트릴

[1161] THF(11 mL) 중 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르브알데히드(1.0 g, 3.73 mmol)의 용액에 25% NH_4OH(11 mL, 69.9 mmol) 및 I_2(1.04 g, 4.10 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHSO_3$를 첨가하여 반응물을 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 표제 화합물(970 mg, 98%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.54분, m/z 264.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

[1162] **단계 2:** 2-클로로-4-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)피리딘-3-카르보니트릴

[1163] 1,4-디옥산/물(9/1, 37 mL) 중 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보니트릴(970 mg, 3.66 mmol), 2-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.50 g, 4.02 mmol) 및 Na_2CO_3(775 mg, 7.32 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(298 mg, 0.37 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N_2 하의 100℃에서 20시간 동안 가열하였다. 일단 냉각되면, 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 EtOAc(50 mL)와 물(50 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-50% EtOAc: n-Hep)로 정제하여 표제 화합물(1.08 g, 77%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 2.52분, 분자 이온은 관찰되지 않음. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 8.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.9 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H).

[1164] **단계 3:** 4-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-아민

[1165] *i*-PrOH(27 mL) 중 2-클로로-4-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)피리딘-3-카르보니트릴(1.05 g, 2.73 mmol)의 용액에 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$(264 μL, 5.46 mmol)를 첨가하고 반응물을 μW 조사와 함께 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 일단 냉각되면, 침전물을 여과를 통해 수집하여 표제 생성물(878 mg, 85%)을 주황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.97분, m/z 380.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 12.45 (bs, 1H), 8.46 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.76 (s, 2H).

[1166] **단계 4:** 4-(4-아미노-3-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-아민

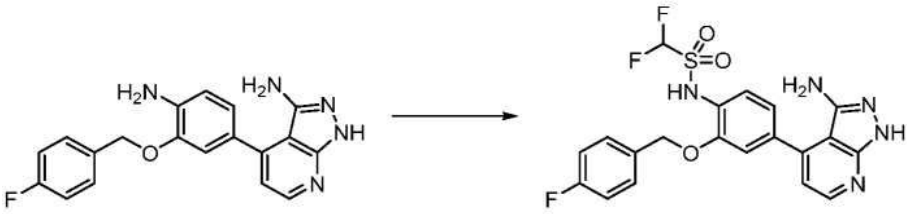
[1167] EtOH:THF:H_2O(4:4:1, 36 mL) 중 4-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-아민(878 mg, 2.31 mmol)의 용액에 Fe(642 mg, 11.5 mmol) 및 NH_4Cl(123 mg, 2.31 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 환류 가열하였다. 고온일 때, 혼합물을 셀라이트 상에서 여과시키고 패드를 EtOH로 헹구었다. 조합한 여액을 진공에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH:DCM)로 정제하여 표제 생성물(445 mg, 55%)

을 황색 유리(glass)로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.50분, m/z 350.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 12.16 (s, 1H), 8.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.61 (s, 2H).

[1168] **단계 5:** *N*-(4-(3-아미노-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-설폰아미드

[1169] $CHCl_3$(3 mL) 중 4-(4-아미노-3-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-아민(103.5 mg, 0.29 mmol)의 용액에 피리딘(71.1 μL, 0.88 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄설포닐 클로라이드(80.7 mg, 0.44 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N_2 하에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH:DCM)에 이어 분취용-HPLC 정제(방법 B, 구배 30-60% MeCN 구배)로 정제하여 표제 화합물(13.3 mg, 9%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.93분, m/z 496.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 12.33 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 3H), 6.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.33 (q, J = 9.8 Hz, 2H).

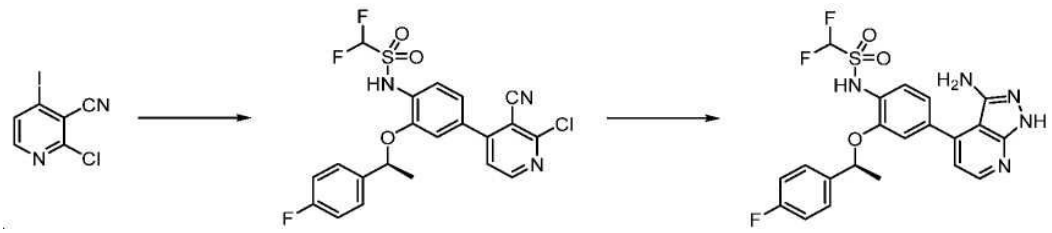
[1170] **화합물 66:** N-(4-(3-아미노-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1171] 

[1172] **단계 1:** *N*-(4-(3-아미노-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1173] 피리딘(2.5 mL) 중 4-(4-아미노-3-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-아민(90 mg, 0.26 mmol)의 용액에 디플루오로메탄설포닐 클로라이드(45.6 μL, 0.52 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N_2 하의 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 MePh로 공비 증류시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH:DCM)에 이어 분취용-HPLC 정제(방법 B, 구배 30-60% MeCN)로 정제하여 표제 생성물(3.50 mg, 3%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.78분, m/z 464.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 10.54 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.62 (s, 2H).

[1174] **화합물 72:** N-(4-(3-아미노-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-2-((1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1175] 

[1176] **단계 1:** *N*-(4-(2-클로로-3-시아노피리딘-4-일)-2-((1*S*)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

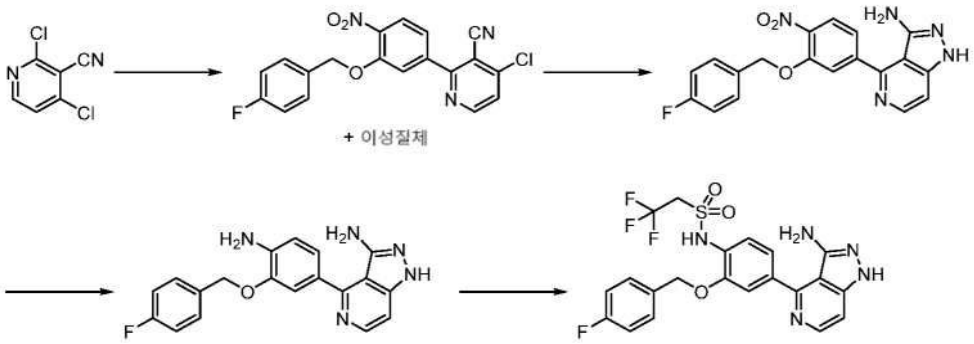
[1177] 1,4-디옥산/물(9/1, 6 mL) 중 2-클로로-4-요오도피리딘-3-카르보니트릴(150 mg, 0.57 mmol), 1,1-디플루오로-

N-(2-((1*S*)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄설폰아미드(294 mg, 0.62 mmol) 및 Na_2CO_3(119 mg, 1.13 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(46.3 mg, 0.06 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N_2 하의 100℃에서 23시간 동안 가열하였다. 일단 냉각되면, 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 EtOAc(20 mL)와 물(20 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 분획을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-50% EtOAc:*n*-Hep)로 정제하여 표제 생성물(214 mg, 78%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 2.46분, m/z 482.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 10.61 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.04 (t, *J* = 52.3 Hz, 1H), 5.70 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[1178] **단계 2:** *N*-(4-(3-아미노-1*H*-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-2-((1*S*)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1179] *i*-PrOH(5 mL) 중 *N*-(4-(2-클로로-3-시아노피리딘-4-일)-2-((1*S*)-1-(4-플루오로페닐)에톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(210 mg, 0.44 mmol)의 용액에 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$(63.1 μL, 1.30 mmol)를 첨가하고, 반응물을 μW 조사와 함께 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 일단 냉각되면, 혼합물을 물(25 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH:DCM)로 정제하여 표제 생성물(145 mg, 70%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.86분, m/z 478.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 10.51 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.15-7.07 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.72 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 1.59 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1180] **화합물 65:** N-(4-(3-아미노-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-설폰아미드

[1181] 

[1182] **단계 1:** 4-클로로-2-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)피리딘-3-카르보니트릴

[1183] 1,4-디옥산:물(9:1, 40 mL) 중 2,4-디클로로피리딘-3-카르보니트릴(692 mg, 4.0 mmol), 2-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.64 g, 4.40 mmol) 및 Na_2CO_3(847 mg, 8.00 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$(292 mg, 0.4 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N_2 하의 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 일단 냉각되면, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-50% EtOAc:*c*-Hex)로 정제하여 표제 화합물 및 그 위치이성질체(5:2, 1.02 g, 48%)를 백색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 2.47분, m/z 384.0 $[M+H]^+$.

[1184] **단계 2:** 4-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-3-아민

[1185] *i*-PrOH(5 mL) 중 4-클로로-2-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)피리딘-3-카르보니트릴 및 그 위치이성질체(191 mg, 0.5 mmol)의 혼합물에 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$(48.4 μL, 1.0 mmol)를 첨가하고, 반응물을 μW 조사와 함께 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 일단 냉각되면, 침전물을 여과를 통해 수집하여 표제 생성물(133 mg, 70%)을

황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.46분, m/z 380.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 12.34 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.9 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.96 (s, 2H).

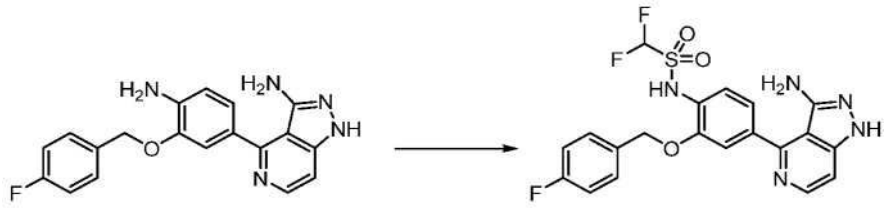
[1186] **단계 3:** 4-(4-아미노-3-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-3-아민

[1187] EtOH:THF:H_2O(4:4:1, 18 mL) 중 4-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-3-아민(210 mg, 0.55 mmol)의 용액에 Fe(154 mg, 2.76 mmol) 및 NH_4Cl(29.6 mg, 0.55 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 환류 가열하였다. 고온일 때, 혼합물을 셀라이트 상에서 여과시키고 패드를 EtOH로 헹구었다. 조합한 여액을 진공에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH:DCM)로 정제하여 표제 생성물(127 mg, 66%)을 황색 유리로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.21분, m/z 350.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 12.33 (bs, 1H), 8.13 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 5.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.12 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.94 (s, 2H).

[1188] **단계 4:** *N*-(4-(3-아미노-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-설폰아미드

[1189] 피리딘(3.43 mL) 중 4-(4-아미노-3-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-3-아민(120 mg, 0.34 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로에탄설포닐 클로라이드(125 mg, 0.69 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N_2 하의 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 MePh로 공비 증류시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-20% MeOH:DCM)에 이어 분취용-HPLC 정제(방법 B, 구배 30-60% MeCN)로 정제하여 표제 생성물(13.4 mg, 8%)을 황색 고체로(포르메이트 염으로) 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.50분, m/z 496.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 12.35 (s, 2H), 9.90 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.35 (q, J = 9.9 Hz, 2H).

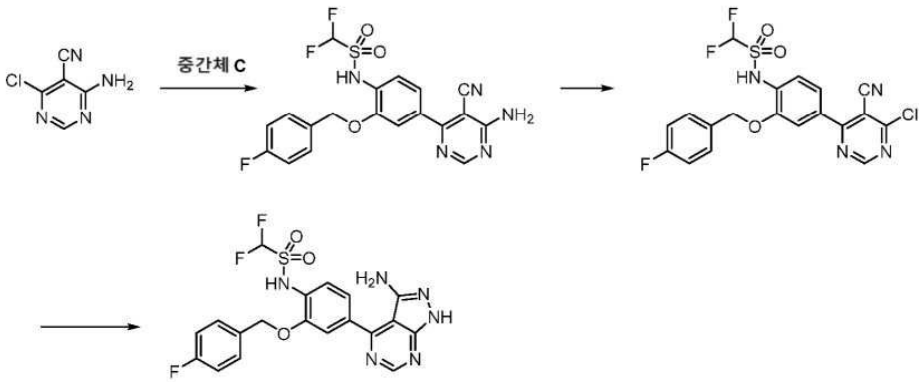
[1190] **화합물 68:** N-(4-(3-아미노-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1191] 

[1192] **단계 1:** *N*-(4-(3-아미노-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1193] $CHCl_3$(4.57 mL) 중 4-(4-아미노-3-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-3-아민(160.3 mg, 0.46 mmol)의 용액에 피리딘(109 μL, 1.37 mmol) 및 디플루오로메탄설포닐 클로라이드(60.7 μL, 0.69 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N_2 하의 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH:DCM)에 이어 분취용-HPLC 정제(방법 B, 구배 30-60% MeCN)로 정제하여 표제 생성물(5.34 g, 3%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.98분, m/z 464.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 8.62 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.14 (s, 2H).

[1194] **화합물 69:** N-(4-(3-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1195] 

[1196] **단계 1:** *N*-(4-(6-아미노-5-시아노피리미딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1197] 디옥산:H_2O(9:1 5.0 mL) 중 4-아미노-6-클로로피리미딘-5-카르보니트릴(76.0 mg, 0.49 mmol), 1,1-디플루오로-*N*-(2-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄설폰아미드(225 mg, 0.49 mmol) 및 Na_2CO_3(104 mg, 0.98 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(40.1 mg, 0.05 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N_2 하의 100℃에서 24시간 동안 가열하였다. 일단 냉각되면, 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-100% EtOAc:*n*-Hep)로 정제하여 표제 생성물(93.1 mg, 42%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.92분, m/z 450.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 10.61 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (bs, 2H), 7.63-7.58 (m, 3H), 7.49 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.96 (t, *J* = 52.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H).

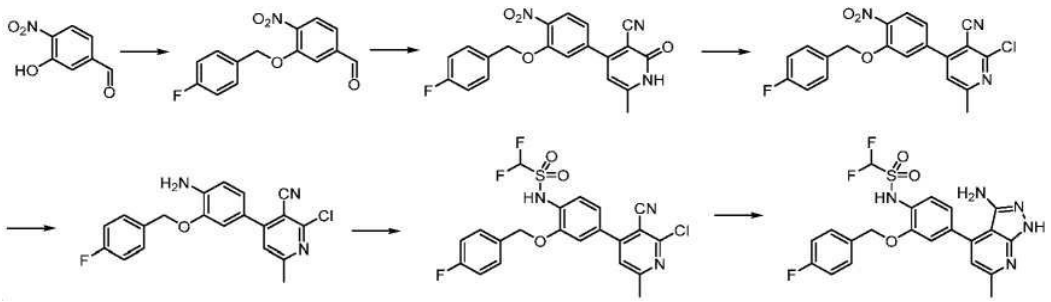
[1198] **단계 2:** *N*-(4-(6-클로로-5-시아노피리미딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1199] MeCN(2.0 mL) 중 *N*-(4-(6-아미노-5-시아노피리미딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(93.1 mg, 0.21 mmol)의 용액에 $CuCl_2$(55.6 mg, 0.41 mmol) 및 이소아밀 니트라이트(55.6 μL, 0.41 mmol)를 첨가하고, 반응물을 65℃에서 5시간 동안 가열하였다. 일단 냉각되면, 혼합물을 1 M HCl을 이용하여 pH 3으로 산성화하고 DCM(10 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-50% EtOAc:*n*-Hep)로 정제하여 표제 생성물(26.0 mg, 27%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 2.45분, m/z 469.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9.12 (s, 1H), 7.87-7.75 (m, 3H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.31 (t, *J* = 53.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H).

[1200] **단계 3:** *N*-(4-(3-아미노-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1201] *i*-PrOH(554 μL) 중 *N*-(4-(6-클로로-5-시아노피리미딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(26 mg, 0.06 mmol)의 용액에 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$(5.37 μL, 0.11 mmol)를 첨가하고 반응물을 밀봉된 튜브의 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 일단 냉각되면, 침전물을 여과를 통해 수집하여 표제 생성물(4.20 mg, 16%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.68분, m/z 465.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 9.29 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 8.6, 5.5, 2.6 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 6.61 (t, *J* = 53.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H).

[1202] **화합물 70:** N-(4-(3-아미노-6-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1203] 

[1204] **단계 1:** 3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로벤즈알데히드

[1205] MeCN(24 mL) 중 3-하이드록시-4-니트로벤즈알데히드(2.0 g, 11.9 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.96 g, 14.2 mmol) 및 4-플루오로벤질 브로마이드(1.54 mL, 12.4 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 환류 가열하였다. 일단 냉각되면, 물(100 mL)을 첨가하고 혼합물을 Et_2O(4 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 표제 생성물(7.33 g, 99%)을 담황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 2.24분, m/z 276.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 10.03 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.26 (s, 2H).

[1206] **단계 2:** 4-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르보니트릴

[1207] *n*-BuOH(15 mL) 중 $AcONH_4$(2.23 g, 29.0 mmol)의 현탁액에 아세톤(267 μL, 3.63 mmol), 메틸 2-시아노아세테이트(319 μL, 3.63 mmol) 및 3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로벤즈알데히드(1.0 g, 3.63 mmol)를 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 환류 가열하였다. 일단 냉각되면, 침전물을 여과를 통해 수집하고, EtOH 및 *n*-Hep로 세척하고, 공기-건조시켜 표제 생성물(351 mg, 26%)을 담색의 주황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.99분, m/z 378.8 $[M-H]^-$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.36 (s, 1H) 5.33 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

[1208] **단계 3:** 2-클로로-4-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)-6-메틸피리딘-3-카르보니트릴

[1209] $POCl_3$(5 mL) 중 4-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)-6-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르보니트릴(0.43 g, 1.13 mmol, 다회 반복으로부터) 및 PCl_5(470 mg, 2.26 mmol)의 혼합물을 5시간 동안 환류 가열하였다. 냉각되면, 혼합물을 얼음-물에 붓고 포화 $NaHCO_3$로 중화시켰다. 침전물을 여과를 통해 수집하고, 물로 세척하고 진공 하에서 15시간 동안 건조시켜 표제 생성물(425 mg, 95%)을 연주황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 2.64분, m/z 398.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).

[1210] **단계 4:** 4-(4-아미노-3-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-2-클로로-6-메틸피리딘-3-카르보니트릴

[1211] EtOH(10.6 mL) 중 2-클로로-4-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)-6-메틸피리딘-3-카르보니트릴(425 mg, 1.06 mmol)의 용액에 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$(1.19 g, 5.30 mmol)를 부분으로 첨가하고, 반응물을 N_2 하의 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 일단 냉각되면, 혼합물을 NH_4OH(25%, 25 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수(2 x 25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH:DCM)로 정제하여 표제 생성물(94.7 mg, 24%)을 갈색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 2.45분, m/z 368.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 7.59-7.54 (m, 3H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).

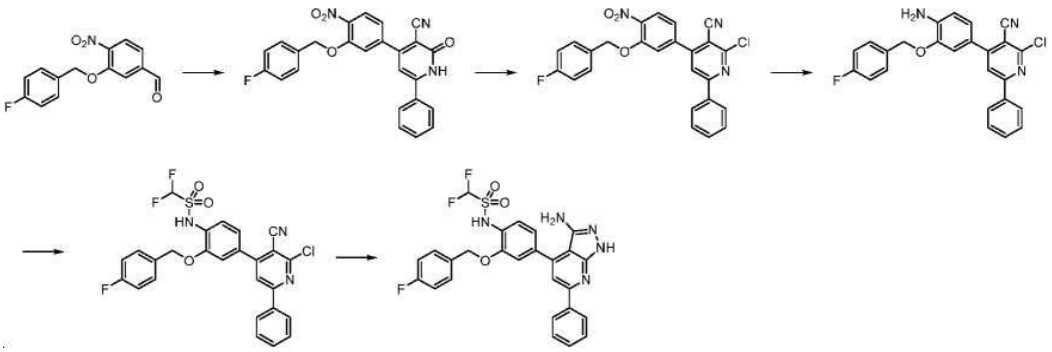
[1212] **단계 5:** *N*-(4-(2-클로로-3-시아노-6-메틸피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1213] $CHCl_3$(2.5 mL) 중 4-(4-아미노-3-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-2-클로로-6-메틸피리딘-3-카르보니트릴(90 mg, 0.24 mmol)의 용액에 피리딘(98.2 μL, 1.22 mmol) 및 디플루오로메탄설포닐 클로라이드(43.3 μL, 0.49 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N_2 하의 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 MePh로 공비 증류시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-50% EtOAc:*n*-Hep)로 정제하여 표제 생성물(65.9 mg, 56%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 2.80분, m/z 480.8 $[M-H]^-$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 7.72-7.64 (m, 3H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.49 (t, *J* = 51.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).

[1214] **단계 6:** *N*-(4-(3-아미노-6-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1215] *i*-PrOH(2 mL) 중 *N*-(4-(2-클로로-3-시아노-6-메틸피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(65 mg, 0.13 mmol)의 용액에 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$(12.9 μL, 0.27 mmol)를 첨가하고 반응물을 μW 조사와 함께 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 일단 냉각되면, 혼합물을 EtOAc(10 mL)와 물(10 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 분획을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수(10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH:DCM)로 정제하여 표제 생성물(16.3 mg, 25%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 1.83분, m/z 478.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 12.14 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 52.7 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).

[1216] **화합물 71:** N-(4-(3-아미노-6-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1217] 

[1218] **단계 1:** 4-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)-2-옥소-6-페닐-1,2-디하이드로피리딘-3-카르보니트릴

[1219] *n*-BuOH(15 mL) 중 $AcONH_4$(2.23 g, 29.0 mmol)의 현탁액에 아세토페논(423 μL, 3.63 mmol), 메틸 2-시아노아세테이트(319 μL, 3.63 mmol) 및 3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로벤즈알데히드(1.0 g, 3.63 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 환류 가열하였다. 일단 냉각되면, 침전물을 여과를 통해 수집하고, EtOH 및 *n*-Hep로 세척하고, 공기-건조시켜 표제 생성물(687 mg, 43%)을 담색의 주황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 2.38분, m/z 442.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.59-7.46 (m, 6 H), 7.29-7.21 (m, 2 H), 6.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H) 5.37 (s, 2H).

[1220] **단계 2:** 2-클로로-4-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)-6-페닐피리딘-3-카르보니트릴

[1221] $POCl_3$(7 mL) 중 4-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)-2-옥소-6-페닐-1,2-디하이드로피리딘-3-카르보니트릴(680 mg, 1.54 mmol) 및 PCl_5(641 mg, 3.08 mmol)의 혼합물을 5시간 동안 환류 가열하였다. 냉각되면, 혼합물을 얼음-물에 붓고 포화 $NaHCO_3$로 중화시켰다. 침전물을 여과를 통해 수집하고, 물로 세척하고 진공 하에서 15시간 동안 건조시켜 표제 생성물(703 mg, 99%)을 담황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 2.37분, 분자 이

온은 관찰되지 않음. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60-7.47 (m, 6H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.92 (s, 1H) 5.37 (s, 2H).

[1222] **단계 3:** 4-(4-아미노-3-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-2-클로로-6-페닐피리딘-3-카르보니트릴

[1223] EtOH(15 mL) 중 2-클로로-4-(3-((4-플루오로페닐)메톡시)-4-니트로페닐)-6-페닐피리딘-3-카르보니트릴(700 mg, 1.52 mmol)의 용액에 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$(1.73 g, 7.70 mmol)를 부분으로 첨가하고, 반응물을 N_2 하의 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 일단 냉각되면, 혼합물을 NH_4OH(25%, 25 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH:DCM)로 정제하여 표제 생성물(48.5 mg, 7%)을 황색 유리로 생성하였다. LCMS(방법 D): 3.04분, m/z 430.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 8.21-8.18 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 5H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz,1H), 7.29 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H) 5.52 (s, 2H), 5.19 (s, 2H).

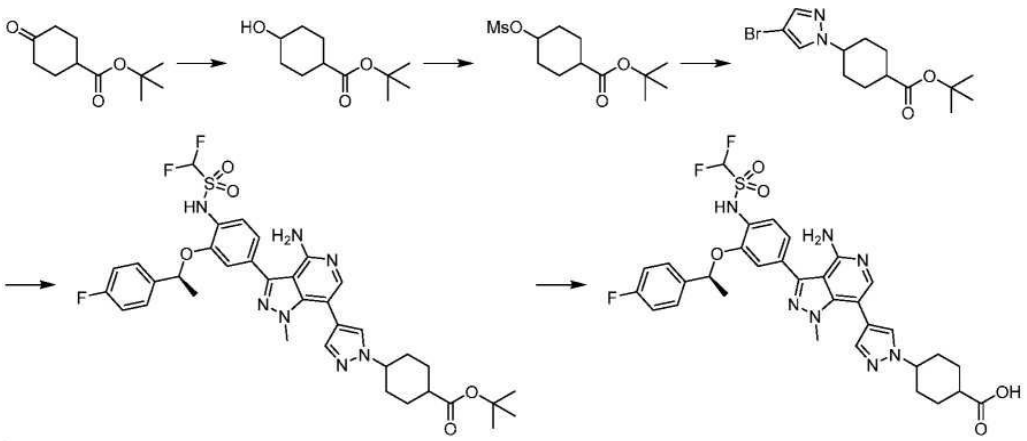
[1224] **단계 4:** *N*-(4-(2-클로로-3-시아노-6-페닐피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1225] $CHCl_3$(1.0 mL) 중 4-(4-아미노-3-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-2-클로로-6-페닐피리딘-3-카르보니트릴(45 mg, 0.10 mmol)의 용액에 피리딘(42.0 μL, 0.52 mmol) 및 디플루오로메탄설포닐 클로라이드(18.4 μL, 0.21 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N_2 하의 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 MePh로 공비 증류시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-20% EtOAc:*n*-Hep)로 정제하여 표제 생성물(48.5 mg, 85%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 3.21분, m/z 544.8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 8.34 (s, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 7H), 7.51 (t, J = 51.5 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 5.33 (s, 2H).

[1226] **단계 5:** *N*-(4-(3-아미노-6-페닐-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드

[1227] *i*-PrOH(1.0 mL) 중 *N*-(4-(2-클로로-3-시아노-6-페닐피리딘-4-일)-2-((4-플루오로페닐)메톡시)페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(48 mg, 0.09 mmol)의 용액에 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$(8.55 μL, 0.18 mmol)를 첨가하고 반응물을 μW 조사와 함께 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 일단 냉각되면, 혼합물을 EtOAc(10 mL)와 물(10 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 분획을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 염수(10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(0-10% MeOH:DCM)로 정제하여 표제 생성물(6.50 mg, 14%)을 황색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 D): 2.35분, m/z 540.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 12.40 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 6H), 7.31-7.22 (m, 3H), 6.95 (t, J = 52.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.65 (s, 2H).

[1228] **화합물 173:** 4-(4-{4-아미노-3-[4-(디플루오로메탄설폰아미도)-3-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일}-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-카르복실산



[1229]

[1230] **단계 1:** tert-부틸 4-하이드록시사이클로헥산-1-카르복실레이트

[1231] MeOH(20 mL) 중 tert-부틸 4-옥소사이클로헥산-1-카르복실레이트(3 g, 15.1 mmol)의 0℃ 용액에 $NaBH_4$(2.85 g, 75.5 mmol)를 부분으로 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시킨 후, H_2O(60 mL)로 희석하고 Et_2O(3 x 80 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(3.08 g, >100%)을 황색 오일로 제공하였다.

[1232] **단계 2:** tert-부틸 4-(메탄설포닐옥시)사이클로헥산-1-카르복실레이트

[1233] MeCN(40 mL) 중 tert-부틸 4-하이드록시사이클로헥산-1-카르복실레이트(4.36 g, 21.7 mmol) 및 Et_3N(10.9 g, 108 mmol)의 0℃ 혼합물에 MeCN(15 mL) 중 MsCl(4.97 g, 43.4 mmol)의 용액을 서서히 첨가하고, 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시킨 후, H_2O(120 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 감압 하에서 농축시켜 표제 생성물(6.62 g, >100%)을 황색 오일로 제공하였다.

[1234] **단계 3:** tert-부틸 4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-카르복실레이트

[1235] MeCN(60 mL) 중 tert-부틸 4-(메탄설포닐옥시)사이클로헥산-1-카르복실레이트(6.11 g, 21.9 mmol), Cs_2CO_3(21.3 g, 65.6 mmol) 및 4-브로모-1H-피라졸(3.21 g, 21.9 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시킨 후, H_2O(100 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 120 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 감압 하에서 농축시키고 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 30/1 내지 20/1)로 정제하여 표제 생성물(4.07 g, 56%)을 백색 고체로 제공하였다. LCMS(방법 B): 2.68분, m/z 329.1, 331.1 $[M+H]^+$.

[1236] **단계 4:** tert-부틸 4-(4-{4-아미노-3-[4-(디플루오로메탄설폰아미도)-3-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일}-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-카르복실레이트

[1237] 1,4-디옥산/H_2O(4/1, 30 mL) 중 N-(4-{4-아미노-7-요오도-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}-2-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐)-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(850 mg, 1.37 mmol), tert-부틸 4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-카르복실레이트(583 mg, 1.78 mmol), B_2pin_2(1.08 g, 4.26 mmol), $Pd(OAc)_2$(260 mg, 1.16 mmol), 부틸디-1-아다만틸포스핀(695 mg, 1.94 mmol) 및 K_2CO_3(803 mg, 5.81 mmol)의 혼합물을 N_2 하의 80℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시킨 후, H_2O(80 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기물을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 70/1 내지 60:1)로 정제하여 표제 생성물(488 mg, 24%)을 흑색 고체로 제공하였다. LCMS(방법 B): 2.37분, m/z 740.3 $[M+H]^+$.

[1238] **단계 5:** 4-(4-{4-아미노-3-[4-(디플루오로메탄설폰아미도)-3-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일}-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-카르복실산

[1239] HCOOH(15 mL) 중 tert-부틸 4-(4-{4-아미노-3-[4-(디플루오로메탄설폰아미도)-3-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐]-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일}-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-카르복실레이트(488 mg, 0.66

mmol)의 용액을 N_2 하의 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 표제 생성물(80 mg, 18%)을 흑색 고체로 생성하였다. LCMS(방법 B): 1.93분; 682.2 $[M-H]^-$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.98 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.08 (m, 4H), 5.97 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.00 (dt, J = 25.2, 8.5 Hz, 5H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H).

[1240] **생물학**

[1241] **시험관내 검정**

[1242] 인간 MLKL(전장), 마우스 MLKL(전장), 인간 RIPK1 및 인간 RIPK3에 대한 테스트 화합물의 결합 친화도는 DiscoverX(미국; http://www.discoverx.com)에서 개발된 KINOMEscan™ 기술을 사용하여 결정하였다. 검정은 제조업체 지침에 따라 수행하였다.

[1243] **프로토콜 설명**

[1244] 키나아제 검정. 대부분의 검정에서, 키나아제-태그된 T7 파지 균주를 BL21 균주에서 유래된 대장균 숙주의 24-웰 블록에서 동시에(in parallel) 성장시켰다. 대장균은 대수기(log-phase)로 성장시키고 동결 스톡의 T7 파지로 감염시켰으며(감염 다중도 = 0.4) 용해될 때까지(90-150분) 32℃에서 진탕하면서 인큐베이션하였다. 용해물을 원심분리하고(6,000 x g) 여과시켜(0.2 μm) 세포 잔해를 제거하였다. 나머지 키나아제는 HEK-293 세포에서 생성하였고 이후 qPCR 검출을 위해 DNA로 태그를 지정하였다. 스트렙타비딘-코팅된 자성 비드를 실온에서 30분 동안 비오티닐화된 소분자 리간드로 처리하여 키나아제 검정을 위한 친화성 수지를 생성하였다. 리간드화된 비드를 과량의 비오틴으로 차단하고 차단 완충액(SeaBlock(Pierce), 1% BSA, 0.05% Tween 20, 1 mM DTT)으로 세척하여 결합되지 않은 리간드를 제거하고 비-특이적 파지 결합을 감소시켰다. 키나아제 결합 활성에 대한 테스트 화합물을 스크린하기 위한 결합 반응은 키나아제, 리간드화된 친화성 비드, 및 테스트 화합물을 1x 결합 완충액(20% SeaBlock, 0.17x PBS, 0.05% Tween 20, 6 mM DTT)에서 조합하여 조립하였다. 모든 반응은 20 μL의 최종 부피의 폴리프로필렌 384-웰 플레이트에서 실행하였다. 검정 플레이트를 실온에서 진탕하면서 1시간 동안 인큐베이션하고 친화성 비드를 세척 완충액(1x PBS, 0.05% Tween 20)으로 세척하였다. 이어서, 비드를 용리 완충액(1x PBS, 0.05% Tween 20, 0.5 μM 비-비오티닐화된 친화성 리간드)에 재현탁시키고 실온에서 진탕하면서 30분 동안 인큐베이션하였다. 용리액의 키나아제 농도를 qPCR로 측정하였다.

[1245] **화합물 취급**

[1246] 각각의 테스트 화합물의 11-포인트 3배 연속 희석액을 100x 최종 테스트 농도의 100% DMSO에서 제조한 후 검정에서 1x로 희석하였다(최종 DMSO 농도 = 1%). 대부분의 K_D는 화합물 최고 농도 = 30,000 nM을 사용하여 결정하였다. 결정된 초기 K_D가 < 0.5 nM(초기 연속 희석에서 테스트된 가장 낮은 농도)인 경우, 3,000 nM에서 출발하여 추가 11 포인트 3배 연속 희석으로 측정을 반복하였다.

[1247] **결합 상수(K_D)**

[1248] K_D는 힐 방정식(Hill equation)(방정식 (1))을 사용하여 표준 용량-반응 곡선으로 계산하였다:

[1249] $$반응 = 배경 + \frac{신호-배경}{1+(K_D{}^{힐기울기}/용량^{힐기울기})} \quad (1)$$

[1250] 힐 기울기는 -1로 설정하였다.

[1251] 곡선은 Levenberg-Marquardt 알고리즘을 이용하여 비-선형 최소 자승 피팅(non-linear least square fit)을 사용하여 피팅하였다.

[1252] **참조**:

[1253] · Fabian, M.A. 등 A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. Nat. Biotechnol. 23, 329-336 (2005).

[1254] · Karaman, M.W. 등 A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. Nat. Biotechnol. 26, 127-

132 (2008).

[1255] · Hill, A.V. The possible effects of the aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves. J. Physiol. (Lond.). 40, iv-vii (1910).

[1256] · Levenberg, K. A method for the solution of certain non-linear problems in least squares. Q. Appl. Math. 2, 164-168 (1944).

[1257] 상기 기재된 화합물의 시험관내 스크리닝 결과를 하기 표 20 및 21에 나타내었다.

[1258] **표 20:** 인간 MLKL, 인간 RIPK1 및 인간 RIPK3에 대한 본 발명의 화합물에 대한 결합 검정 결과. 결합 친화도는 평형 해리 상수(K_D)로 측정된다. K_D 값이 작을수록, 표적에 대한 리간드의 결합 친화도가 증가한다. 활성은 하기와 같이 제공된다:

[1259] ++++ = K_D < 1 nM

[1260] +++ = 1 nM < K_D < 100 nM

[1261] ++ = 100 nM < K_D < 10,000 nM

[1262] + = K_D > 10,000 nM

[1263]

화합물 ID	인간 MLKL(전장)(K_D)	인간 RIPK1(K_D)	인간 RIPK3(K_D)
1	+++	+	+
2	+++	+	+
3	++++	+	+
4	+++	+	+
5	++++	+	+
6	++++	+	+
7	+++	+	+
8	++++	+	+
9	++++	+	+
10	+++	+	+
11	+++	+	+
12	++++	+	+
13	++++	+	+

14	++++	+	+
15	++++	+	+
16	++++	+	+
17	++++	+	+
18	++++	+	+
19	++++	+	+
20	++++	+	+
21	++++	+	+
22	++++	+	+
23	+++	+	+
24	++++	+	+
25	++++	+	+
26	++++	+	+
27	+++	+	+
28	++++	+	+
29	++++	+	+
30	+++	+	+
31	++++	+	+
32	+++	+	+
33	+++	+	+
34	+++	+	+
35	++++	+	+
36	++++	+	+
37	++++	+	+
38	++++	+	+
39	++++	+	+
40	++++	+	+
41	++++	+	+

[1264]

42	++	+	+
43	+++	+	+
44	+++	+	+
45	+++	+	+
46	+++	+	+
47	+++	+	+
48	+++	+	+
49	+++	+	+
50	++++	+	+
51	+++	+	+
52	+++	+	+
53	++++	+	+
54	+++	+	+
55	++++	+	+
56	++++	+	+
57	+++	+	+
58	++++	+	+
59	++++	+	+
60	+++	+	+
61	+++	+	+
62	++	++	+
63	++	+	+
64	++	+	+
65	+++	+	+
66	++++	+	+
67	++++	+	+
68	++	+	+
69	++++	+	+

[1265]

70	++++	+	+
71	+++	++	+
72	++++	+	+
73	++++	+	+
74	++++	+	+
75	++++	+	+
76	++++	+	+
77	++++	+	+
78	++++	+	+
79	++++	+	+
80	++++	+	+
81	++++	+	+
82	++++	+	+
83	+++	+	+
84	+++	+	+
85	+++	+	+
86	+++	+	+
87	+++	+	+
88	++++	+	+
89	++++	+	+
90	+++	+	+
91	++	+	+
92	++++	+	+
93	++++	+	+
94	++++	+	+
95	+++	+	+
96	++++	+	+
97	++++	+	+
98	++++	+	+
99	++++	+	+
100	++++	+	+
101	++++	+	+
102	++++	+	+

[1266]

[1267]

103	++++	+	+
104	++++	+	+
105	++++	+	+
106	+++	+	+
107	++++	+	+
108	++++	+	+
109	++++	+	+
110	++++	+	+
111	+++	+	+
112	+++	+	+
113	++++	+	+
114	+++	+	+
115	+++	+	+
116	+++	+	+
117	+++	+	+
118	+++	+	+
119	+++	+	+
120	+++	+	+
121	++++	+	+
122	++++	+	+
123	++++	+	+
124	++	+	+
125	+++	+	+
126	+++	+	+
127	+++	+	+
128	+++	+	+
129	++++	+	+
130	++++	+	+
131	+++	+	+
132	++++	+	+
133	++++	+	+
134	+++	+	+
135	++++	+	+
136	nd	nd	nd

137	nd	nd	nd
138	+++	+	+
139	+++	+	+
140	+++	+	+
141	+++	+	+
142	++++	+	+
143	++++	+	+
144	++++	+	+
145	+++	+	+
146	+++	+	+
147	+++	+	+
148	+++	+	+
149	nd	nd	nd
150	++++	+	+
151	++++	+	+
152	nd	nd	nd
153	+++	+	+
154	++++	+	+
155	+++	+	+
156	+++	+	+
157	+++	+	+
158	+++	+	+
159	++++	+	+
160	++++	+	+
161	++++	+	+
162	++++	+	+
163	++++	+	+
164	++++	+	+
165	+++	+	+
166	+++	+	+
167	+++	+	+
168	++++	+	+
169	nd	nd	nd
170	+++	+	+

[1268]

171	+++	+	+
172	+++	+	+

[1269]

[1270] **표 21:** 마우스 MLKL에 대한 본 발명의 화합물에 대한 결합 검정 결과. 결합 친화도는 평형 해리 상수(K_D)로 측정된다. K_D 값이 작을수록, 표적에 대한 리간드의 결합 친화도가 증가한다. 활성은 하기와 같이 제공된다:

[1271] ++++ = K_D < 1 nM

[1272] +++ = 1 nM < K_D < 100 nM

[1273] ++ = 100 nM < K_D < 10,000 nM

[1274] + = K_D > 10,000 nM

화합물 ID	마우스 MLKL(전장)(K_D)
화합물 5	++++
화합물 7	++++
화합물 8	++++
화합물 9	+++
화합물 11	+++
화합물 12	++++
화합물 13	++++
화합물 15	++++
화합물 18	+++
화합물 19	++++
화합물 20	++++
화합물 60	++++
화합물 61	+++
화합물 66	+++
화합물 69	+++
화합물 70	+++
화합물 72	+++

[1275]

[1276] **세포 검정: TSQ 유도된 세포자멸괴사의 억제를 위한 화합물 스크리닝, 384 웰 플레이트 형식.**

[1277] **세포주 ID:** U937 인간 조직구 백혈병 세포주.

[1278] **세포 농도(세포/웰):** 최종 세포 밀도는 웰당 20000개 세포이다.

[1279] **세포 성장 배지:** HT-RPMI 배지 + 7.4% 소 태아 혈청(FBS). 세포는 37℃/5% CO_2에서 통기 캡(vented cap)이 장착된 Corning 150cm^2 조직 배양 플라스크에서 배양한다.

[1280] **인큐베이션:** 화합물 및 사멸 자극제(death stimuli)(TSQ 칵테일)를 첨가한 후 플레이트를 가습 인큐베이터의 37℃/5% CO_2에서 48시간 동안 인큐베이션하였다.

[1281] **화합물 농도:** 36 μM 출발 농도, 1:3 희석, 10 포인트

[1282] **DMSO 최종 농도(% v/v):** 0.3%.

[1283] **TSQ 칵테일(T: TNF; S: Smac 모방체; Q: Q-VD-OPh) 중 화합물 및 이의 최종 농도:**

[1284] hTNF-Fc(100 ng/ml) - Bossen 등, J. Biol. Chem., 2006, 281(20), 13964-13971에 나타낸 바와 같은 표준 절차에 의해 생성됨.

[1285] 화합물 A(500 nM) - Smac 모방체, Tetralogic 및 SYNesis med chem

[1286] Q-VD-OPh(10 μM) - MP Biomedicals

[1287] **검정 실험 개요**

[1288] 세포 검정은 하기 단계에 따라 수행하였다.

[1289] 1. 각각의 웰은 하기를 순차적으로 첨가하여 제조하였다:

[1290] a. DMSO(대조군; 컬럼 1-2 및 23-24) 또는 DMSO 중 화합물 - 첨가는 nL 부피의 스톡 화합물의 어쿠스틱 전달(acoustic transfer)을 사용하여 실행하여 최종 테스트 농도 36,12, 4, 1.3, 0.44, 0.148, 0.049, 0.016, 0.005 및 0.002 μM을 생성하였음. 모든 웰은 100 nL의 웰에서 최종 총 부피까지 DMSO로 다시 충전하였음(backfilled).

[1291] b. 단계 (a)에서 화합물/DMSO를 첨가한 후, 40 μL의 세포 현탁액(5×10^5개 세포/mL)을 첨가하여 웰당 20,000개 세포의 최종 세포 농도를 제공하였음, 그리고

[1292] c. 단계 (b)에서 세포를 첨가한 후, 10 μL의 5x TSQ 칵테일(양성 대조군 제외; 컬럼 1 및 23)을 각각의 웰에 첨가하였음.

[1293] 2. 48시간 후, 플레이트를 37℃ 인큐베이터에서 제거하고 실온으로 45분 동안 평형화시켰다.

[1294] 3. 15 μL의 실온의 CellTitre-Glo2™(Promega™)을 각각의 웰에 첨가하였다.

[1295] 4. 플레이트를 2분 동안 진탕하고(~600 rpm) 실온에서 15분 동안 인큐베이션하여 신호가 안정화되도록 하였다.

[1296] 5. 플레이트 판독기 상에서 발광 판독값을 판독하였다.

[1297] **분석:**

[1298] 방정식 (2)에 따라 각각의 화합물에 대한 생존율을 계산하였다.

[1299] % 생존율 = 100 x ((로우데이터 - NSA)/(TA-NSA) (2)

[1300] 여기서

[1301] 로우데이터는 본 발명의 화합물을 함유하는 임의의 세포의 판독값이다.

[1302] TA는 DMSO 전용 웰(컬럼 2 및 24)의 발광 판독값에 의해 제공되는 총 활성 = 100% 생존율이다.

[1303] NSA는 DMSO+TSQ 웰(컬럼 1 및 23)에 의해 제공되는 비-특이적 활성 = 0% 생존율이다.

[1304] **곡선 피팅**: 10-포인트 적정 곡선은 4-매개변수 로지스틱 비선형 회귀 모델로 피팅하였고 기록된 IC_{50}은 곡선의 변곡점이다.

[1305] **분석:** 데이터는 Dotmatics™에 로딩하였고 Tibco® Spotfire™ 소프트웨어를 사용하여 시각화하였다. 10 포인트 적정 곡선은 4 매개변수 로지스틱 비선형 회귀 모델로 피팅하였고 기록된 IC_{50}은 곡선 피팅을 위한 곡선의 변곡점을 반영한다.

[1306] **결과 해석:**

[1307] **TSQ 칵테일**(T: TNF; S: Smac 모방체; Q: Q-VD-OPh)**과 관련된 검정**: TSQ 처리는 세포가 특이적으로 세포자멸괴사 세포 사멸을 겪도록 보장한다. TNF는 TNF 수용체를 활성화하고, Smac 모방체는 전염증성 신호전달로부터 RIPK1/RIPK3-매개된 세포 사멸 경로로 신호를 지시하며, Q-VD-OPh는 세포자멸 반응이 차단되어 프로그램된 괴사 반응만 남도록 보장한다. 본 TSQ-유도된 검정에서 테스트된 화합물의 활성(DMSO 중 용액)은 CelltiterGlo에 의해 측정된 바와 같이 존재하는 ATP의 양을 측정함으로써 배양물 중 생존 세포의 수를 결정하여 평가하였다.

[1308] **카운터 스크린**: 동시에, 모든 화합물을 세포 생존력에 영향을 미치는 능력에 대해 테스트하였다. 동일한 U937 세포를 TSQ 칵테일 없이 DMSO 중 화합물로 처리하였다. 이 카운터 스크린을 통해 표적외 효과(off-target effect)를 평가할 수 있었다. 이 경우, 세포 생존력은 CelltiterGlo로 측정하였다.

[1309] 상기 기재된 화합물의 세포 스크리닝 결과를 하기 표 22에 나타내었다.

[1310] **표 22:** TSQ 유도된 세포자멸괴사를 50% 억제하는 데 필요한 테스트 화합물의 농도인, 반수 최대 억제 농도(IC_{50})로 분석되는, 실행된 세포-기반 검정의 결과를 나타내는 표. IC_{50}이 낮을수록, 화합물의 효능은 더욱 강력해진

다. 활성은 하기와 같이 제공된다.

[1311] ++++ = IC_{50} < 10 nM

[1312] +++ = 10 nM < IC_{50} < 1,000 nM

[1313] ++ = 1,000 nM < IC_{50} < 10,000 nM

[1314] + = IC_{50} > 10,000 nM

[1315]

화합물 번호	TSQ-유도된 세포자멸괴사의 억제(IC_{50} 세포-기반 검정)	표적외 효과(IC_{50} 세포-기반 검정)
화합물 1	++	+
화합물 7	+++	++
화합물 9	+++	++
화합물 12	++	+
화합물 13	+++	+
화합물 14	++	+
화합물 15	+++	+
화합물 16	++	+
화합물 18	+++	+
화합물 19	++++	+
화합물 20	+++	+
화합물 21	++	+
화합물 23	++	+
화합물 24	+++	+
화합물 25	+++	+
화합물 26	+++	+
화합물 27	+++	+
화합물 28	+++	+
화합물 29	++++	+

화합물 30	++++	+
화합물 31	++++	+
화합물 32	++	+
화합물 35	+++	+
화합물 36	++++	+
화합물 37	+++	+
화합물 38	++++	+
화합물 39	+++	+
화합물 40	++++	+
화합물 41	++++	+
화합물 42	++	+
화합물 43	+++	+
화합물 44	+++	+
화합물 45	+++	+
화합물 46	+++	+
화합물 48	++	++
화합물 50	+++	+
화합물 51	+++	+
화합물 52	+++	+
화합물 55	++	+
화합물 56	+++	+
화합물 57	+++	+
화합물 58	+++	+
화합물 59	+++	+

[1316]

화합물 60	+++	+
화합물 61	+++	+
화합물 62	++	+
화합물 72	+++	+
화합물 73	+++	+
화합물 74	+++	+
화합물 75	++++	+
화합물 76	++++	+
화합물 77	++++	+
화합물 78	+++	+
화합물 79	+++	+
화합물 80	+++	+
화합물 81	++++	+
화합물 82	+++	+
화합물 83	+++	+
화합물 84	++	+
화합물 85	++	+
화합물 86	+++	+
화합물 87	++	+
화합물 88	+++	+
화합물 89	+++	+
화합물 92	+++	+
화합물 93	+++	+
화합물 94	+++	+
화합물 95	+++	+
화합물 96	+++	+
화합물 97	+++	+
화합물 98	+++	+
화합물 99	+++	+

[1317]

화합물 100	++++	+
화합물 101	++++	+
화합물 102	+++	+
화합물 103	++++	+
화합물 104	++++	+
화합물 105	+++	+
화합물 106	+++	+
화합물 107	+++	+
화합물 108	+++	+
화합물 109	++++	+
화합물 111	+++	+
화합물 113	++++	+
화합물 115	+++	+
화합물 116	++++	+
화합물 117	+++	+
화합물 119	+++	+
화합물 120	++++	+
화합물 121	+++	+
화합물 122	+++	+
화합물 123	++++	+
화합물 126	+++	+
화합물 128	+++	+
화합물 129	+++	+
화합물 131	+++	+
화합물 132	+++	+
화합물 133	+++	+
화합물 134	+++	+
화합물 135	+++	+
화합물 136	+++	+
화합물 137	++++	+

[1318]

화합물 138	+++	+
화합물 139	+++	+
화합물 140	+++	+
화합물 141	+++	+
화합물 142	+++	+
화합물 145	++++	+
화합물 146	++++	+
화합물 147	+++	+
화합물 148	++++	+
화합물 149	++++	+
화합물 152	++++	+
화합물 153	+++	+
화합물 154	++++	+
화합물 155	++++	+
화합물 156	+++	+
화합물 157	+++	+
화합물 158	++++	+
화합물 159	++++	+
화합물 160	+++	+
화합물 161	++	+
화합물 162	++++	+
화합물 163	+++	+
화합물 164	++++	+
화합물 165	+++	+
화합물 166	+++	+
화합물 167	+++	++
화합물 168	+++	+
화합물 170	+++	+
화합물 171	+++	+
화합물 172	+++	+
화합물 173	++	+

[1319]

[1320] **세포 검정: 384 웰 플레이트 형식에서의 TSI 유도된 세포자멸괴사의 억제를 위한 화합물 스크리닝.**

[1321] **세포주 ID:** 불멸화 마우스 피부 섬유아세포(MDF; Mouse Dermal Fibroblast).

[1322] **세포 농도(세포/웰):** 최종 세포 밀도는 웰당 2200개 세포이다.

[1323] **세포 성장 배지:** DMEM 배지 + 7.4% 소 태아 혈청(FBS). 세포는 37℃/10% CO_2에서 통기 캡이 장착된 Corning 150cm^2 조직 배양 플라스크에서 배양한다.

[1324] **인큐베이션:** 화합물을 첨가한 후 플레이트를 30분 동안 인큐베이션한 후 가습 인큐베이터의 37℃/10% CO_2에서 사멸 자극제(TSI 칵테일)와 함께 3시간 인큐베이션하였다.

[1325] **화합물 농도:** 36 μM 출발 농도, 1:3 희석, 10 포인트

[1326] **DMSO 최종 농도(% v/v):** 0.3%.

[1327] **TSI 칵테일(T: TNF; S: Smac 모방체; I: IDN-6556) 중 화합물 및 이의 최종 농도:**

[1328] rhTNF(100ng/ml)

[1329] 화합물 A(500 nM) - Smac 모방체, Tetralogic 및 SYNesis med chem

[1330] IDN-6556(10 μM) - Selleckchem(S7775)

[1331] **검정 실험 개요**

[1332] 세포 검정은 하기 단계에 따라 수행하였다.

[1333] 1. 각각의 웰은 하기를 순차적으로 첨가하여 제조하였다.

[1334] a. 40 μL의 세포 현탁액(5.5 x 10^4개 세포/mL)을 각각의 웰에 첨가하여 웰당 2,200개 세포의 최종 세포 농도를 제공하였음.

[1335] b. 24시간 후, DMSO(대조군; 컬럼 1-2 및 23-24) 또는 DMSO 중 화합물 - 첨가는 nL 부피의 스톡 화합물의 어쿠스틱 전달을 사용하여 실행하여 최종 테스트 농도 36,12, 4, 1.3, 0.44, 0.148, 0.049, 0.016, 0.005 및 0.002 μM을 생성하였음. 모든 웰은 100 nL의 웰에서 최종 총 부피까지 DMSO로 다시 충전하였음.

[1336] c. 단계 (b)에서 화합물/DMSO를 첨가한 후, 플레이트를 가습 인큐베이터의 37℃/10% CO_2에서 30분 동안 인큐베이션한 후 10 μL의 5x TSI 칵테일(양성 대조군 제외; 컬럼 2 및 24)을 각각의 웰에 첨가하였음.

[1337] 2. 3시간 후, 플레이트를 37℃ 인큐베이터에서 제거하고 실온으로 15분 동안 평형화시켰다.

[1338] 3. 15 μL의 실온의 CellTitre-Glo2™(PromegaTM)을 각각의 웰에 첨가하였다.

[1339] 4. 플레이트를 2분 동안 진탕하고(~600 rpm) 실온에서 15분 동안 인큐베이션하여 신호가 안정화되도록 하였다.

[1340] 5. 플레이트 판독기 상에서 발광 판독값을 판독하였다.

[1341] **분석:**

[1342] 방정식 (2)에 따라 각각의 화합물에 대한 생존율을 계산하였다.

[1343] %생존율=100x((로우데이터-NSA)/(TANSA) (2)

[1344] 여기서 로우데이터는 본 발명의 화합물을 함유하는 임의의 세포의 판독값이다.

[1345] TA는 DMSO 전용 웰(컬럼 2 및 24)의 발광 판독값에 의해 제공되는 총 활성 = 100% 생존율이다.

[1346] NSA는 DMSO+TSI 웰(컬럼 1 및 23)에 의해 제공되는 비-특이적 활성 = 0% 생존율이다.

[1347] **곡선 피팅**: 10-포인트 적정 곡선은 4-매개변수 로지스틱 비선형 회귀 모델로 피팅하였고 기록된 IC_{50}은 곡선의 변곡점이다.

[1348] **분석:** 데이터는 Dotmatics™에 로딩하였고 Tibco® Spotfire™ 소프트웨어를 사용하여 시각화하였다. 10 포인트 적정 곡선은 4 매개변수 로지스틱 비선형 회귀 모델로 피팅하였고 기록된 IC_{50}은 곡선 피팅을 위한 곡선의 변곡점을 반영한다.

[1349] **결과 해석:**

[1350] **TSI 칵테일**(T: TNF; S: Smac 모방체; I: IDN-6556)**과 관련된 검정**: TSQ 처리는 세포가 특이적으로 세포자멸괴사 세포 사멸을 겪도록 보장한다. TNF는 TNF 수용체를 활성화하고, Smac 모방체는 전염증성 신호전달로부터 RIPK1/RIPK3-매개된 세포 사멸 경로로 신호를 지시하며, IDN-6556(카스파아제 억제제)은 세포자멸 반응이 차단되어 프로그램된 괴사 반응만 남도록 보장한다. 본 TSQ-유도된 검정에서 테스트된 화합물의 활성(DMSO 중 용액)은 CelltiterGlo에 의해 측정된 바와 같이 존재하는 ATP의 양을 측정함으로써 배양물 중 생존 세포의 수를 결정하여 평가하였다.

[1351] 상기 기재된 화합물의 세포 스크리닝 결과를 하기 표 23에 나타내었다.

[1352] **표 23:** TSI 유도된 세포자멸괴사를 50% 억제하는 데 필요한 테스트 화합물의 농도인, 반수 최대 억제 농도(IC_{50})로 분석되는, 실행된 세포-기반 검정의 결과를 나타내는 표. IC_{50}이 낮을수록, 화합물의 효능은 더욱 강력해진다. 활성은 하기와 같이 제공된다.

[1353] ++++ = < 100 nM

[1354] +++ = 100 nM < IC_{50} < 1,000 nM

[1355] ++ = 1,000 nM < IC_{50} < 10,000 nM

[1356]

화합물 번호	MDF의 TSI-유도된 세포자멸괴사(IC_{50} 세포-기반 검정)의 억제
화합물 3	++
화합물 11	++
화합물 13	++
화합물 19	+++
화합물 29	++
화합물 30	++
화합물 46	+++
화합물 79	++
화합물 80	+++
화합물 81	++
화합물 97	++
화합물 98	++
화합물 99	++
화합물 103	++
화합물 104	+++
화합물 109	+++
화합물 113	+++
화합물 116	++
화합물 120	++
화합물 121	++
화합물 122	++
화합물 131	++

화합물 132	++
화합물 137	++
화합물 139	++
화합물 142	++
화합물 145	++++
화합물 146	++
화합물 147	+++
화합물 148	+++
화합물 149	+++
화합물 150	++
화합물 152	+++
화합물 153	+++
화합물 154	++++
화합물 155	+++
화합물 157	++
화합물 158	++++
화합물 159	++++
화합물 162	++++
화합물 163	++
화합물 164	++++
화합물 166	++
화합물 167	++++
화합물 168	+++
화합물 170	++++
화합물 171	++++
화합물 172	++++

[1357]

[1358] 통상의 기술자는 본 개시내용의 광범위한 일반적인 사상 및 범위를 벗어나지 않고, 상기-기재된 구현예에 대해 다양한 변화 및/또는 변형이 이루어질 수 있음을 인식할 것이다. 그러므로, 본 구현예는 모든 측면에서 예시적인 것이며 제한적인 것이 아닌 것으로 간주되어야 한다.