



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0118213  
(43) 공개일자 2013년10월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2012-7032736  
(22) 출원일자(국제) 2011년05월16일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2012년12월14일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/036572  
(87) 국제공개번호 WO 2011/143645  
국제공개일자 2011년11월17일  
(30) 우선권주장  
61/334,734 2010년05월14일 미국(US)

(71) 출원인  
오에스아이 파마슈티컬스, 엘엘씨  
미국 뉴욕주 11735 파밍데일 바이오사이언스 파크  
드라이브 1  
(72) 발명자  
멀비힐, 마크, 제이.  
미국 뉴욕주 11735 파밍데일 바이오사이언스 파크  
드라이브 1 오에스아이 파마슈티컬스, 엘엘씨.  
스테이니그, 아르노, 지.  
미국 뉴욕주 11735 파밍데일 바이오사이언스 파크  
드라이브 1 오에스아이 파마슈티컬스, 엘엘씨  
(릿면에 계속)  
(74) 대리인  
한라특허법인

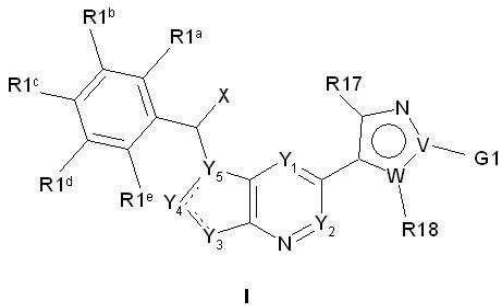
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **축합된 바이사이클릭 키나제 억제제**

(57) 요약

하기에 나타내고 본 발명에 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 합성, 중간체, 제형, 및 RON, MET 및 ALK 중 하나 이상에 의해 적어도 부분적으로 구동되는 종양과 같은 암의 치료를 포함하여, 상기 화합물들에 의한 질병의 치료 방법을 개시한다.

화학식 I



(72) 발명자

**크루, 앤드루, 필립**

미국 뉴욕주 11735 파밍데일 바이오사이언스 파크  
드라이브 1 오에스아이 파마슈티컬스, 엘엘씨.

**진, 메이중**

미국 뉴욕주 11735 파밍데일 바이오사이언스 파크  
드라이브 1 오에스아이 파마슈티컬스, 엘엘씨.

**클레인버그, 앤드루**

미국 뉴욕주 11735 파밍데일 바이오사이언스 파크  
드라이브 1 오에스아이 파마슈티컬스, 엘엘씨.

**리, 안-후**

미국 뉴욕주 11735 파밍데일 바이오사이언스 파크  
드라이브 1 오에스아이 파마슈티컬스, 엘엘씨.

**왕, 징**

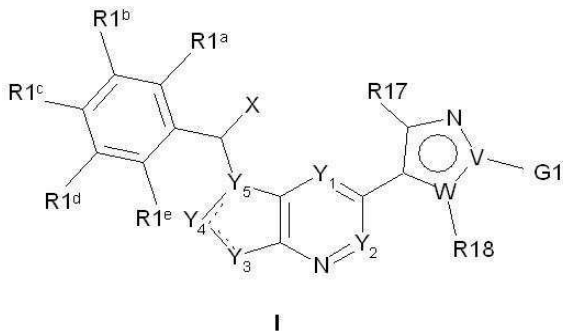
미국 뉴욕주 11735 파밍데일 바이오사이언스 파크  
드라이브 1 오에스아이 파마슈티컬스, 엘엘씨.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

X는 H, C<sub>1-3</sub>지방족 및 -OC<sub>1-3</sub>지방족 중에서 선택되고, 이 중 어느 하나는 할로 또는 -CN으로 임의로 치환되며;

W-V는 C-N 또는 N-C이고;

Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 독립적으로 N 또는 CH이나, 단 Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub> 중 하나 이하는 N이고; Y<sub>3</sub>은 NH 또는 CH이고; Y<sub>4</sub>는 N 또는 CH 이고; Y<sub>5</sub>는 N 또는 C이나, 단 Y<sub>4</sub> 및 Y<sub>5</sub> 중 하나 이하는 N이고;

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1e</sup>는 각각 독립적으로 H, 지방족, 사이클릭, -O-지방족, -O-사이클릭, 설페이드, 설포, 설폭 사이드, 아미노, 아미도, 카복실, 아실, 유레이도, 및 -S-사이클릭(상기 중 어느 하나는 임의로 치환된다), 할로 및 -CN 중에서 선택되고;

G1은 H, 지방족 및 사이클릭 중에서 선택되고, 이들 중 어느 하나는 임의로 치환되며;

R17 및 R18은 독립적으로 H, 지방족, -O-지방족, 사이클릭, 아미도, 카복실 및 아미노(상기 중 어느 하나는 임의로 치환된다), 할로 및 -CN 중에서 선택되나, 단 R17 및 R18 중 하나 이상은 H가 아니다.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1e</sup>가 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, C<sub>1-6</sub>지방족, C<sub>3-7</sub>카보사이클릭, -CF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OC<sub>0-6</sub>지방족, -OC<sub>3-7</sub>카보사이클릭, -O-헤테로사이클릴, -O-헤테로아릴, -S-헤테로아릴, -S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-6</sub>지방족, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-6</sub>지방족)(C<sub>0-6</sub>지방족), -N(C<sub>0-6</sub>지방족)(C<sub>0-6</sub>지방족), -N(C<sub>0-6</sub>지방족)C(=O)C<sub>0-6</sub>지방족, -N(C<sub>0-6</sub>지방족)C(=O)OC<sub>0-6</sub>지방족, -N(C<sub>0-6</sub>지방족)C(=O)N(C<sub>0-6</sub>지방족)(C<sub>0-6</sub>지방족), -C(=O)C<sub>0-6</sub>지방족, -C(=O)OC<sub>0-6</sub>지방족, -C(=O)N(C<sub>0-6</sub>지방족)(C<sub>0-6</sub>지방족), -N(C<sub>0-6</sub>지방족)-헤테로사이클릴, -N(C<sub>0-6</sub>지방족)-헤테로아릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 중에서 선택되고; 여기에서 헤테로사이클릴이 하나 이상의 옥소, C<sub>1-6</sub>지방족, C(=O)OC<sub>1-6</sub>지방족, C(=O)C<sub>0-6</sub>지방족, C(=O)N(C<sub>0-6</sub>지방족)(C<sub>0-6</sub>지방족), SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-6</sub>지방족)(C<sub>0-6</sub>지방족) 또는 SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>지방족으로 임의로 치환되고; 추가로 여기에서 상기 지방족, 카보사이클릭, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 함유하는 것들 중 어느 하나가 하나 이상의 할로, -CN, C<sub>1-6</sub>지방족, -OC<sub>1-6</sub>지방족, -N(C<sub>0-6</sub>지방족)(C<sub>0-6</sub>지방족), C(=O)N(C<sub>0-6</sub>지방족)(C<sub>0-6</sub>지방족), C(=O)OC<sub>0-6</sub>지방족, C(=O)C<sub>0-6</sub>지방족, C<sub>3-7</sub>카보사이클릭, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의로 치환되고;

G1이 하나 이상의 -CN, -OR<sup>6</sup>, 할로, -R<sup>6</sup>, 옥소, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

$-C(O)OR^6$ , 또는  $-C(O)C(O)OR^6$ 에 의해 임의로 치환된 4-8헤테로사이클로알킬이거나; 또는

G1이 하나 이상의  $-CN$ ,  $-OR^6$ , 할로, 옥소,  $-S(O)_mR^6$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)C(O)OR^6$ , 또는  $-C_{1-6}$ 지방족(상기 지방족은 할로 또는  $-OC_{0-5}$ 지방족에 의해 임의로 치환된다)에 의해 임의로 치환된 3-8사이클로알킬이거나; 또는

G1이 하나 이상의  $-CN$ ,  $-OR^6$ ,  $-R^6$ , 옥소,  $-NR^6R^7$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-NR^6C(O)R^b$ ,  $-NR^6S(O)_2R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_nC(O)R^b$ ,  $-(CR^8R^9)_nC(O)OR^6$ ,  $-(CR^8R^9)_nC(O)NR^6R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_nS(O)_2NR^6R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_nNR^6R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_nOR^6$ ,  $-(CR^8R^9)_nS(O)_mR^6$ ,  $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^{10}S(O)_2NR^6R^7$ , 또는  $-NR^{10}S(O)NR^6R^7$ 에 의해 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 지방족이고; 여기에서

각각의  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , 및  $R^b$ 가 독립적으로  $-C_{0-5}$ 지방족 또는  $C_{3-7}$ 사이클로지방족이고, 이들이 각각 독립적으로 하나 이상의 할로,  $-OCF_3$ , 또는  $-OC_{0-3}$ 지방족에 의해 임의로 치환되거나; 또는  $NR^6R^7$ 이 하나 이상의  $C_{1-6}$ 지방족에 의해 임의로 치환된 4-7헤테로사이클로지방족을 한정하고;

R17 및 R18 중 하나가 H,  $-OC_{1-6}$ 지방족,  $-C_{1-6}$ 지방족,  $-CN$ , 할로,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $C_{3-7}$ 사이클로지방족,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)OR^6$ , 및  $-N(C_{0-6}지방족)(C_{0-6}지방족)$  중에서 선택되고; 여기에서 임의의 상기 지방족 그룹이 하나 이상의 할로, 하이드록시, 또는  $C_{1-6}$ 알콕시로 치환될 수 있으며; R17 및 R18 중 다른 하나가  $-CN$ , 할로, 또는  $C_{1-3}$ 지방족이고;

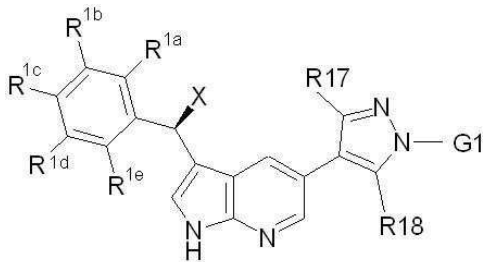
각각의 m이 독립적으로 0 내지 2이고; 각각의 n이 독립적으로 0 내지 7인

화합물 또는 염.

**청구항 3**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 염:



**청구항 4**

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{1a}$  및  $R^{1c}$ 가 각각 독립적으로 할로,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$ 지방족,  $-OC_{0-3}$ 지방족이고, 여기에서 메틸 또는 메톡시가 독립적으로 1 내지 3 개의 불소 원자에 의해 치환될 수 있으며;

$R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ , 및  $R^{1d}$ 가 각각 독립적으로 H, 할로,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$ 지방족,  $-OC_{0-3}$ 지방족이고, 여기에서 메틸 또는 메톡시가 독립적으로 1 내지 3 개의 불소 원자에 의해 치환될 수 있으며; 지방족이 하나 이상의  $-OC_{0-6}$ 지방족,  $-N(C_{0-6}지방족)(C_{0-6}지방족)$ ,  $-C(=O)N(C_{0-6}지방족)(C_{0-6}지방족)$ ,  $-C(=O)OC_{0-6}지방족$ ,  $-C(=O)C_{0-6}지방족$  또는 5-6헤테로아릴로 임

의로 치환되는

화합물 또는 염.

**청구항 5**

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R17 및 R18이 독립적으로 할로, H, C<sub>1-3</sub>지방족, 또는 -CN이나, 단 R17 및 R18 중 하나 이상이 C<sub>1-3</sub>지방족인 화합물 또는 염.

**청구항 6**

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이고, 상기 중 어느 하나가 할로 또는 -CN으로 임의로 치환되는 화합물 또는 염.

**청구항 7**

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 메틸, 에틸 또는 메톡시인 화합물 또는 염.

**청구항 8**

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

G1이 할로, -R<sup>6</sup>, 옥소, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, 또는 -C(O)C(O)OR<sup>6</sup>에 의해 임의로 치환된 4-6헤테로사이클로알킬이거나; 또는

G1이 할로, -CN, -OR<sup>6</sup>, 옥소, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -C(O)C(O)OR<sup>6</sup>, 또는 -C<sub>1-6</sub>지방족(상기 지방족은 할로 또는 -OC<sub>0-5</sub>지방족에 의해 임의로 치환된다)에 의해 임의로 치환된 3-7사이클로알킬이고;

각각의 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, 및 R<sup>b</sup>가 독립적으로 -C<sub>0-5</sub>지방족 또는 C<sub>3-7</sub>사이클로알킬이고, 이들이 각각 독립적으로 할로, -OCF<sub>3</sub>, 또는 -OC<sub>0-3</sub>지방족에 의해 임의로 치환되거나; 또는 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>이 -C<sub>1-6</sub>지방족에 의해 임의로 치환된 4-7헤테로사이클로알킬을 한정하는

화합물 또는 염.

**청구항 9**

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1c</sup>가 각각 독립적으로 할로, -CN, C<sub>1-3</sub>지방족 및 -OC<sub>1-3</sub>지방족 중에서 선택되고, 여기에서 지방족이 1 내지 3 개의 불소 원자에 의해 치환될 수 있으며;

R<sup>1b</sup> 및 R<sup>1d</sup>가 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, C<sub>1-3</sub>지방족 및 -OC<sub>1-3</sub>지방족 중에서 선택되고, 여기에서 지방족이 1 내지 3 개의 불소 원자에 의해 치환될 수 있으며;

R<sup>1c</sup>가 H인

화합물 또는 염.

**청구항 10**

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

G1이 1 내지 3 개의 독립적인 할로,  $-CN$ ,  $-OR^6$ , 옥소,  $-S(O)_mR^6$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)C(O)OR^6$ , 또는  $-C_{1-6}$ 지방족(상기 지방족은 할로 또는  $-OC_{0-5}$ 지방족에 의해 임의로 치환된다)에 의해 임의로 치환된 3-7사이클로알킬이고; 여기에서

각각의  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^b$ 가 독립적으로  $C_{0-5}$ 지방족 또는  $C_{3-7}$ 사이클로알킬이거나; 또는  $NR^6R^7$ 이  $C_{1-6}$ 지방족에 의해 임의로 치환된 4-7헤테로사이클로알킬을 한정하는

화합물 또는 염.

**청구항 11**

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

G1이 1 내지 3 개의 독립적인  $-OR^6$ ,  $-R^6$ , 옥소,  $-NR^6R^7$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-NR^6C(O)R^b$ ,  $-NR^6S(O)_2R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_nC(O)R^b$ ,  $-(CR^8R^9)_nC(O)OR^6$ ,  $-(CR^8R^9)_nC(O)NR^6R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_nS(O)_2NR^6R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_nNR^6R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_nOR^6$ ,  $-(CR^8R^9)_nS(O)_mR^6$ ,  $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^{10}S(O)_2NR^6R^7$ ,  $-NR^{10}S(O)NR^6R^7$ 에 의해 임의로 치환된  $-C_{1-6}$ 지방족, 또는  $C_{1-6}$ 지방족에 의해 임의로 치환된 4-7헤테로사이클로알킬이고; 여기에서

각각의  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , 및  $R^b$ 가 독립적으로  $-C_{0-5}$ 지방족 또는  $C_{3-7}$ 사이클로알킬이거나; 또는  $-NR^6R^7$ 이  $C_{1-6}$ 지방족에 의해 임의로 치환된 4-7헤테로사이클로알킬을 한정하는

화합물 또는 염.

**청구항 12**

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

G1이 1 내지 3 개의 독립적인 할로,  $-R^6$ , 옥소,  $-S(O)_mR^6$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)OR^6$ , 또는  $-C(O)C(O)OR^6$ 에 의해 임의로 치환된 4-6헤테로사이클로알킬이고; 여기에서

각각의  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^b$ 가 독립적으로  $C_{0-5}$ 지방족 또는  $C_{3-7}$ 사이클로알킬이거나; 또는  $-NR^6R^7$ 이  $C_{1-6}$ 지방족에 의해 임의로 치환된 4-7헤테로사이클로알킬을 한정하는

화합물 또는 염.

**청구항 13**

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{1a}$ 가 할로이거나, 또는 1 내지 3 개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된 메톡시이고;

$R^{1d}$  및  $R^{1e}$ 가 독립적으로 할로인

화합물 또는 염.

**청구항 14**

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

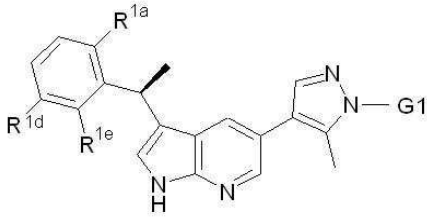
G1이 1 내지 3 개의 독립적인 할로,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  또는  $C_{1-3}$ 지방족에 의해 임의로 치환된 4-7헤테로사이클로알킬인

화합물 또는 염.

**청구항 15**

제 1 항에 있어서,

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 염:



상기 식에서,

G1은 하나 이상의 독립적인 할로, -OH, -OC<sub>1-3</sub> 지방족, 또는 -C<sub>1-3</sub>지방족에 의해 임의로 치환된 3-7사이클릭이고;

R<sup>1a</sup>는 할로이거나, 또는 1 내지 3 개의 할로 원자에 의해 임의로 치환된 메톡시이고;

R<sup>1d</sup> 및 R<sup>1e</sup>는 독립적으로 할로이다.

**청구항 16**

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

G1이 하나 이상의 독립적인 할로, -OH, -OCH<sub>3</sub> 또는 -C<sub>1-3</sub>지방족에 의해 임의로 치환된 4-7사이클로알킬이고;

R<sup>1a</sup>가 할로이거나, 또는 1 내지 3 개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된 메톡시이고;

R<sup>1d</sup> 및 R<sup>1e</sup>가 독립적으로 할로인

화합물 또는 염.

**청구항 17**

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 I의 Y<sub>4</sub> 또는 Y<sub>5</sub>가 N인 경우 그의 (S)-1-(페닐)에틸 거울상 이성체가 실질적으로 없고 Y<sub>4</sub> 또는 Y<sub>5</sub>가 N이 아닌 경우 그의 (R)-1-(페닐)에틸 거울상 이성체가 실질적으로 없는 물질로서 존재하는 화합물 또는 염.

**청구항 18**

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

실질적으로 순수한 물질로서 존재하는 화합물 또는 염.

**청구항 19**

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

세포 기계적 분석에서 약 50 nM 이하의 IC<sub>50</sub>으로 MET의 억제를 나타내는 화합물 또는 염.

**청구항 20**

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

세포 기계적 분석에서 약 200 nM 이하의 IC<sub>50</sub>으로 RON 및/또는 ALK의 억제를 나타내는 화합물 또는 염.

**청구항 21**

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,  
세포 분석에서 KDR에 비해 MET에 대해 약 40 배 이상 선택성인 화합물 또는 염.

**청구항 22**

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,  
세포 분석에서 오로라(Aurora) 키나제 B(AKB)에 비해 MET에 대해 약 40 배 이상 선택성인 화합물 또는 염.

**청구항 23**

제 1 항에 있어서,  
본 발명의 실시예 1 내지 127 중 어느 하나로부터 선택된 화합물 또는 염.

**청구항 24**

제 1 항에 있어서,  
트랜스-4-[4-(3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N-메틸사이클로헥산카복스아미드;  
트랜스-4-[4-(3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산카복스아미드;  
(2R)-3-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올;  
(2S)-3-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올;  
트랜스-4-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;  
(1R,2S,4S)-4-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로-페닐]에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로펜탄-1,2-다이올;  
트랜스-4-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산카복스아미드;  
트랜스-4-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3-에틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;  
트랜스-4-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-에틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;  
시스-3-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로부탄올;  
트랜스-4-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;  
트랜스-4-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-플루오로-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;  
트랜스-4-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;  
*cis*-4-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;  
(2R)-3-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-



일)-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올;

4-[4-(3-((1*S*)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일]사이클로헥산올;

트랜스-4-[4-(3-((1*S*)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일]사이클로헥산아민;

트랜스-4-{4-[3-((1*S*)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)(2-<sup>2</sup>H)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일]-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일}사이클로헥산올;

3-((1*S*)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-5-[5-메틸-1-(피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘;

1-{4-[4-(3-((1*S*)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일]피페리딘-1-일}에탄올;

트랜스-4-(4-(3-((1*S*)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-1-일)사이클로헥산올;

트랜스-4-[4-(3-((1*S*)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-3-메톡시-1*H*-피라졸-1-일]사이클로헥산올;

트랜스-4-(4-(3-((1*S*)-1-(2-클로로-6-에톡시-3-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)사이클로헥산올;

트랜스-4-(4-(3-((1*S*)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐](2,2,2-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)에틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)사이클로헥산올;

트랜스-4-(4-(3-((1*S*)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐](1-<sup>2</sup>H)에틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)사이클로헥산올;

트랜스-4-(4-(3-((1*S*)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)-2-플루오로에틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)사이클로헥산올;

트랜스-4-(4-(3-((1*S*)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)-2-플루오로에틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)사이클로헥산올;

트랜스-4-[4-(3-((1*S*)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-플루오로에틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일]사이클로헥산올;

1-[5-(3-((1*S*)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일]피페리딘-4-올; 및

트랜스-4-[5-(3-((1*S*)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일]사이클로헥산올

중에서 선택된 화합물 또는 염.

#### 청구항 25

하나 이상의 약학 담체와 함께 또는 상기 담체 없이 제형화된, 제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 26

RON, MET 및 ALK 중 하나 이상의 억제제가 유효한 암의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염의 용도.

#### 청구항 27

방광, 결장직장, 비-소세포 폐암, 유방 또는 췌장, 난소, 위, 두경부, 전립선, 간세포, 신장, 신경교종 및 육종 중에서 선택된 암을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 치료 유효량의 제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염의 용도.

**청구항 28**

제 26 항 또는 제 27 항에 있어서,  
 약제를 치료학적으로 유효한 복합 섭생에서 하나 이상의 추가의 항암제와 함께 사용하기 위한 용도.

**청구항 29**

제 28 항에 있어서,  
 약제가 복합 섭생에서 상승적으로 작용하는 용도.

**청구항 30**

제 28 항 또는 제 29 항에 있어서,  
 하나 이상의 추가의 항암제가 VEGF, IGF-IR 또는 EGFR 억제제를 포함하는 용도.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 적어도 부분적으로 암 치료, 몇몇 화학적 화합물, 및 상기 화합물에 의한 종양 및 암의 치료 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 본 출원은 미국 출원 제 61/334734 호(2010년 5월 14일자로 출원됨)의 이점을 청구하며, 상기 출원은 내용 전체가 본 발명에 참고로 인용된다.

[0003] RON(recepteur d'origine nantais)은 MET 원-발암 유전자 패밀리 일부인 타이로신 키나제 수용체이다. 상기는 그의 천연 리간드 MSP에의 결합 및 PI3K 및 MAPK 경로를 통한 신호에 의해 활성화된다. RON은 암에서 상기 수용체의 과발현 및/또는 구조적으로 활성인 연결 변체의 존재에 의해 조절 해제될 수 있다. RON의 억제는 증식의 감소, 세포사멸의 유도를 도출하는 것으로 밝혀졌으며 세포 전이에 영향을 미친다. RON 과발현은 다양한 인간 암에서 관찰되며 상기 질병의 진행에 따라 증가된 발현을 나타낸다.

[0004] MET(또한 Met, c-Met, cMet로서 공지됨)는 50 kDa α-서브유닛 및 145 kDa β-서브유닛을 포함하는 이종이량체성 단백질인 타이로신 키나제 수용체이다(문헌[Maggiore et al., *J. Cell Physiol.*, 173:183-186, 1997]). 상기는 그의 천연 리간드 HGF(간세포 성장 인자, 또한 산란 인자로서 공지됨)에의 결합 및 PI3K 및 MAPK 경로를 통한 신호에 의해 활성화된다. MET는 암에서 자가분비/인접분비 HGF 활성화, 상기 수용체의 과발현 및/또는 활성화 돌연변이의 존재와 같은 기전에 의해 조절 해제될 수 있다. MET의 현저한 발현이 다양한 인간 종양, 예를 들어 결장, 폐, 전립선(골 전이 포함), 위, 신장, HCC, 난소, 유방, ESCC 및 흑색종에서 관찰되었다(문헌[Maulik et al., *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 13:41-59, 2002]). MET는 또한 죽상 동맥경화증 및 폐섬유증에 관련된다. MET의 억제는 예를 들어 문헌[Chemical & Engineering News 2007, 85 (34), 15-23]에 고찰된 바와 같이, 세포 이동, 증식 및 전이의 감소를 일으킬 수 있다.

[0005] MET의 상승된 발현은 폐, 유방, 결장직장, 전립선, 췌장, 두경부, 위, 간세포, 난소, 신장, 신경교종, 흑색종 및 일부 육종을 포함한 다양한 암에서 검출되었다. 문헌[Christensen et al., *Cancer Letters*, 225(1):1-26 (2005)]; [Comoglio et al., *Nature Reviews Drug Disc.*, 7(6):504-516 (2008)]을 참조하십시오. MET 유전자 증폭 및 생성되는 과발현이 위 및 결장직장 암에서 보고되었다(문헌[Smolen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(7):2316-2321 (2006)]; [Zeng et al., *Cancer Letters*, 265(2):258-269 (2008)]). 합쳐서 생각하면, 상기 MET 원-발암 유전자는 인간 암에서 한 역할을 하고 그의 과발현은 불량한 예후와 상관 있다. 전임상 이종이식편 모델 시스템에서 소 분자 억제제, 항-MET 항체 또는 항-HGF 항체에 의한 MET 기능의 파기는

MET 신호전달이 증식 및 세포 생존에 주요 운전자로서 작용하는 경우 영향을 미치는 것으로 나타났다. 문헌 [Comoglio et al., *Nature Reviews Drug Disc.*, 7(6):504-516 (2008)]; [Comoglio et al., *Cancer & Metastasis Reviews*, 27(1):85-94 (2008)].

[0006] 인간 암이 보다 침습적이고 전이성인 상태로 진행함에 따라, 세포 생존을 조절하는 다수의 신호전달 프로그램 및 이동 프로그램은 세포 및 조직 상황에 의존하는 것으로 관찰되었다. 문헌[Gupta et al., *Cell*, 127:679-695 (2006)]. 최근의 데이터는 세포 침습 및 전이를 촉진하는 상피-중간엽 변이(EMT)(문헌[Ofit et al., *Genes & Dev.*, 10:2462-2477 (1996)]; [Perl et al., *Nature*, 392:190-193 (1998)])를 닮은 과정인, 상피 암 세포의 보다 중간엽같은 상태로의 전환분화를 강조한다(문헌[Brabletz et al., *Nature Rev.*, 5:744-749 (2005)]; [Christofori, *Nature*, 41:444-450 (2006)]). EMT-유사 변이를 통해 중간엽-유사 종양 세포는 증식 가능성의 대가로 이동 능력을 획득하는 것으로 생각된다. 중간엽-상피 변이(MET)는 보다 증식성인 상태를 재생시키고 원위 부위에서 원발 종양을 닮은 대량전이 형성되는 것을 허용하는 것으로 가정되었다. 문헌[Thiery, *Nature Rev. Cancer*, 2(6):442-454 (2002)]. MET 및 RON 키나제는 EMT 과정에서 한 역할을 하는 것으로 나타났다. 문헌[Camp et al., *Cancer*, 109(6):1030-1039 (2007)]; [Grotegut et al., *EMBO J.*, 25(15):3534-3545 (2006)]; [Wang et al., *Oncogene*, 23(9):1668-1680 (2004)]. RON 및 MET는 시험관 내에서 이중이량체를 형성하고 상기와 같은 RON-MET 이량체를 통해 신호를 전달할 수 있는 것으로 보고되었다.

[0007] MET 및 RON은 상호작용하고 서로의 활성화에 영향을 미치는 것으로 공지되어 있다. 더욱 또한, 상기 두 수용체의 동시-발현은, 각각의 수용체 단독에 비해, 방광, CRC, 및 유방암 환자의 가장 불량한 임상 예후와 관련이 있다. 암에서 RON과 MET의 동시-발현이 관찰되었으므로, 상기와 같은 "응수(cross-talk)"는 종양 성장에 기여할 수도 있다.

[0008] ALK(역형성 림프종 키나제)는 인슐린 수용체 아파에 속하는 타이로신 키나제 수용체이다. 돌연변이 또는 유전자 증폭을 활성화하는 구조적으로 활성인 융합 단백질이 다양한 암에서 확인되었다, 예를 들어 신경모세포종에서 키나제 도메인 돌연변이(문헌[Eng C., *Nature*, 2008, 455, 883-884]), 비-소세포 폐 암(NSCLC)에서 극피동물 미세소관-관련된 단백질형 4(EML4) 유전자-ALK 융합(문헌[Soda M. et al., *Nature*, 2007, 448, 561-566]), 염증성 근섬유아세포 종양(IMT)에서 TPM3 및 TPM4-ALK 융합(문헌[Lawrence B. et al., *Am. J. Pathol.*, 2000, 157, 377-384]), 및 역형성 대세포 림프종(ALCL)에서 뉴클레오포스민(NPM)-ALK 융합(문헌[Morris S. W. et al., *Science*, 1994, 263, 1281-1284])이 확인되었다. 상기와 같은 돌연변이 또는 융합 단백질을 갖는 세포주들은 ALK 억제에 민감한 것으로 나타났다(문헌[McDermott U. et al., *Cancer Res.*, 2008, 68, 3389-3395]).

[0009] 하기의 문헌들이 또한 주목된다: WO10/104945; WO10/059771; WO10/039248; WO09/140549; WO09/094123; WO08/124849; WO08/53157; WO08/051808; WO08/051805; WO08/039457; WO08/008539; WO07/138472; WO07/132308; WO07/075567; WO07/067537; WO07/064797; WO07/002433; WO07/002325; WO05/062795; WO05/010005; WO05/004607; WO03/82868; US7585876; US7452993; US7259154; US7230098; US6235769; US2010/256365; US2010/063031; US2009/143352; US2009/076046; US2009/005378; US2009/005356; US2008/293769; US2008/221197; US2008/221148; US2008/167338; US2007/032519; US2007/287711; US2007/123535; US2007/072874; US2007/066641; US2007/060633; US2007/049615; US2007/043068; US2007/032519; US2006/178374; US2006/128724; US2006/046991; US2005/182060; US2004/116488; 미국 출원 제 61/334690 호 (2010년 5월 14일자로 출원됨); 문헌[Wang et al., *J. Appl. Poly. Sci.*, 109(5), 3369-3375 (2008)]; [Zou et al., *Cancer Res.*, 67(9), 4408 (2007)]; [Arteaga, *Nature Medicine*, 13, 6, 675 (June 2007)]; [Engelman, *Science*, 316, 1039 (May 2007)]; [Saucier, *PNAS*, 101, 2345 (Feb. 2004)].

### 발명의 내용

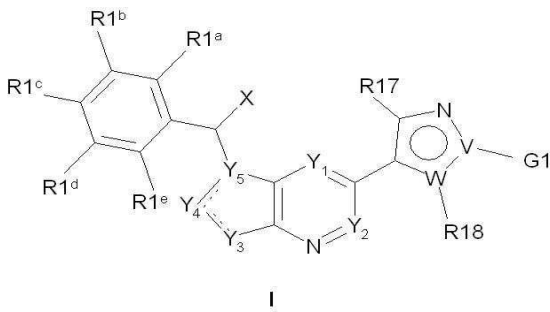
#### 해결하려는 과제

[0010] 원발암의 치료, 전이성 질병의 예방, 및 타이로신 키나제 수용체 억제제, 예를 들어 MET, RON 및 ALK 억제제, 이중 및 다중-표적 억제제, 예를 들어 선택성 억제제(예를 들어 오로라 키나제 B(AKB) 및/또는 KDR에 대한 선택성), 및 효능 있고, 경구에 의해 생물학적으로 이용 가능하며 유효한 억제제, 및 상피 세포에 대한 요법에 대해 상피 세포의 감수성을 유지시키는 억제제를 포함하는 표적화된 요법을 포함하여, 증식성 질병에 사용하기에 유효한 요법이 필요하다.

#### 과제의 해결 수단

[0011] 일부 태양에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 (및 그의 약학적으로 허용 가능한 염)에 관한 것이다:

[0012] [화학식 I]



[0013]

[0014] 상기 식에서,

[0015] R17 내지 R18 중 하나 이상은 치환체이고, X는 임의의 치환체이며, Y<sub>1</sub> 내지 Y<sub>5</sub>는 독립적으로 탄소 또는 헤테로원 자이고, R1<sup>a</sup> 내지 R1<sup>e</sup>는 독립적으로 임의의 치환체이며, G1은 임의의 치환체이다.

[0016] 본 발명은 상기 화합물 및 그의 염, 및 그의 물리적 형태, 상기 화합물, 유용한 중간체, 및 그의 약학 조성물 및 제형의 제조를 포함한다.

**발명의 효과**

[0017] 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 키나제, 예를 들어 일부 실시태양에서 MET, ALK 및 RON 키나제 중 하나 이상의 억제제로서 유용하다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 선택성 억제제로서 유용하다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 다른 키나제 표적들, 예를 들어 KDR 및/또는 AKB에 비해 MET, ALK 및 RON 키나제 중 하나 이상의 선택적인 억제제로서 유용하다.

[0018] 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 환자의 증식성 질병, 특히 암, 예를 들어 MET, ALK 및 RON 키나제 중 하나 이상에 의해 매개된 암의 치료에, 단독으로 또는 다른 작용제들과 함께 유용하거나, 또는 상기 MET, ALK 및 RON 키나제 중 하나 이상의 효능 있는 억제제에 의한 치료가 유용한 경우에 유용할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0019] 화합물

[0020] 일부 태양에서, 본 발명은

[0021] X가 H, C<sub>1-3</sub>지방족 및 -OC<sub>1-3</sub>지방족 중에서 선택되고, 이 중 어느 하나가 할로 또는 -CN으로 임의로 치환되며;

[0022] W-V가 C-N 또는 N-C이고;

[0023] Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>가 독립적으로 N 또는 CH이나, 단 Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub> 중 하나 이하가 N이고; Y<sub>3</sub>이 NH 또는 CH이고; Y<sub>4</sub>가 N 또는 CH 이고; Y<sub>5</sub>가 N 또는 C이나, 단 Y<sub>4</sub> 및 Y<sub>5</sub> 중 하나 이하가 N이고;

[0024] R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1e</sup>가 각각 독립적으로 H, 지방족, 사이클릭, -O-지방족, -O-사이클릭, 설페이드, 설포, 설폭 사이드, 아미노, 아미도, 카복실, 아실, 유레이도, 및 -S-사이클릭(상기 중 어느 하나가 임의로 치환된다), 할로 및 -CN 중에서 선택되고;

[0025] G1이 H, 지방족 및 사이클릭 중에서 선택되고, 이들 중 어느 하나가 임의로 치환되며;

[0026] R17 및 R18이 독립적으로 H, 지방족, -O-지방족, 사이클릭, 아미도, 카복실 및 아미노(상기 중 어느 하나가 임의로 치환된다), 할로 및 -CN 중에서 선택되나, 단 R17 및 R18 중 하나 이상은 H가 아닌

[0027] 상기 화학식 I의 화합물 및 그의 염(하위 식 1)에 관한 것이다.

[0028] 화학식 I 또는 그의 하위 식 1의 일부 태양에서(하위 식 2):

[0029]  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{1e}$ 는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN,  $C_{1-6}$ 지방족,  $C_{3-7}$ 카보사이클릭,  $-CF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OC_{0-6}$ 지방족,  $-OC_{3-7}$ 카보사이클릭, -O-헤테로사이클릭, -O-헤테로아릴, -S-헤테로아릴,  $-S(O)_m C_{1-6}$ 지방족,  $-SO_2N(C_{0-6}지방족)(C_{0-6}지방족)$ ,  $-N(C_{0-6}지방족)(C_{0-6}지방족)$ ,  $-N(C_{0-6}지방족)C(=O)C_{0-6}지방족$ ,  $-N(C_{0-6}지방족)C(=O)OC_{0-6}지방족$ ,  $-N(C_{0-6}지방족)C(=O)N(C_{0-6}지방족)(C_{0-6}지방족)$ ,  $-C(=O)C_{0-6}지방족$ ,  $-C(=O)OC_{0-6}지방족$ ,  $-C(=O)N(C_{0-6}지방족)(C_{0-6}지방족)$ ,  $-N(C_{0-6}지방족)$ -헤테로사이클릭,  $-N(C_{0-6}지방족)$ -헤테로아릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 중에서 선택되고; 여기에서 헤테로사이클릭은 하나 이상의 옥소,  $C_{1-6}$ 지방족,  $C(=O)OC_{1-6}$ 지방족,  $C(=O)C_{0-6}지방족$ ,  $C(=O)N(C_{0-6}지방족)(C_{0-6}지방족)$ ,  $SO_2N(C_{0-6}지방족)(C_{0-6}지방족)$  또는  $SO_2C_{1-6}$ 지방족으로 임의로 치환되고; 추가로 여기에서 상기 지방족, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 아릴 또는 헤테로아릴을 함유하는 것들 중 어느 하나는 하나 이상의 할로, -CN,  $C_{1-6}$ 지방족,  $-OC_{1-6}$ 지방족,  $-N(C_{0-6}지방족)(C_{0-6}지방족)$ ,  $C(=O)N(C_{0-6}지방족)(C_{0-6}지방족)$ ,  $C(=O)OC_{0-6}지방족$ ,  $C(=O)C_{0-6}지방족$ ,  $C_{3-7}$ 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 아릴 또는 헤테로아릴로 임의로 치환되고;

[0030] G1은 하나 이상의 -CN,  $-OR^6$ , 할로,  $-R^6$ , 옥소,  $-S(O)_m R^6$ ,  $-SO_2NR^6 R^7$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^6 R^7$ ,  $-C(O)C(O)NR^6 R^7$ ,  $-C(O)OR^6$ , 또는  $-C(O)C(O)OR^6$ 에 의해 임의로 치환된  $_{4-8}$ 헤테로사이클로알킬이거나; 또는

[0031] G1은 하나 이상의 -CN,  $-OR^6$ , 할로, 옥소,  $-S(O)_m R^6$ ,  $-SO_2NR^6 R^7$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^6 R^7$ ,  $-C(O)C(O)NR^6 R^7$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)C(O)OR^6$ , 또는  $-C_{1-6}$ 지방족(상기 지방족은 할로 또는  $-OC_{0-5}$ 지방족에 의해 임의로 치환된다)에 의해 임의로 치환된  $_{3-8}$ 사이클로알킬이거나; 또는

[0032] G1은 하나 이상의 -CN,  $-OR^6$ ,  $-R^6$ , 옥소,  $-NR^6 R^7$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^6 R^7$ ,  $-C(O)C(O)NR^6 R^7$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-NR^6 C(O)R^b$ ,  $-NR^6 S(O)_2 R^7$ ,  $-(CR^8 R^9)_n C(O)R^b$ ,  $-(CR^8 R^9)_n C(O)OR^6$ ,  $-(CR^8 R^9)_n C(O)NR^6 R^7$ ,  $-(CR^8 R^9)_n S(O)_2 NR^6 R^7$ ,  $-(CR^8 R^9)_n NR^6 R^7$ ,  $-(CR^8 R^9)_n OR^6$ ,  $-(CR^8 R^9)_n S(O)_m R^6$ ,  $-NR^{10} C(O)NR^6 R^7$ ,  $-NR^{10} S(O)_2 NR^6 R^7$ , 또는  $-NR^{10} S(O)NR^6 R^7$ 에 의해 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 지방족이고; 여기에서

[0033] 각각의  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , 및  $R^b$ 는 독립적으로  $-C_{0-5}$ 지방족 또는  $C_{3-7}$ 사이클로지방족이고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의 할로,  $-OCF_3$ , 또는  $-OC_{0-3}$ 지방족에 의해 임의로 치환되거나; 또는  $NR^6 R^7$ 은 하나 이상의  $C_{1-6}$ 지방족에 의해 임의로 치환된  $_{4-7}$ 헤테로사이클로지방족을 한정하고;

[0034] R17 및 R18 중 하나는 H,  $-OC_{1-6}$ 지방족,  $-C_{1-6}$ 지방족, -CN, 할로,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $C_{3-7}$ 사이클로지방족,  $-C(O)NR^6 R^7$ ,  $-C(O)OR^6$ , 및  $-N(C_{0-6}지방족)(C_{0-6}지방족)$  중에서 선택되고; 여기에서 임의의 상기 지방족 그룹은 하나 이상의 할로, 하이드록시, 또는  $C_{1-6}$ 알콕시로 치환될 수 있으며; R17 및 R18 중 다른 하나는 -CN, 할로, 또는  $C_{1-3}$ 지방족이고;

[0035] 각각의 m은 독립적으로 0 내지 2이고; 각각의 n은 독립적으로 0 내지 7이다.

[0036] 화학식 I의 일부 실시태양에서, G1은 포화되거나 불포화된, 및 각각 임의로 치환된  $_{4-10}$ 헤테로사이클릭 또는  $_{3-10}$ 사이클로지방족이다. 비제한적인 치환체는 하나 이상의 독립적인 -CN,  $-OR^6$ , 할로,  $-S(O)_m R^6$ ,  $-SO_2NR^6 R^7$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^6 R^7$ ,  $-C(O)C(O)NR^6 R^7$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)C(O)OR^6$ , 또는  $-C_{1-6}$ 지방족을 포함할 수 있고, 상기 지방족은 할로 또는  $-OC_{0-5}$ 지방족에 의해 임의로 치환되며; 여기에서 상기 변수들은 비제한적이며 본 발명에서 적용 가능한 정의들 중 어느 하나에서와 같을 수 있다. 상기 화학식의 일부 실시태양에서, G1은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 중 어느 하나는 일- 또는 다중-환상일 수 있고 유사하게 임의로 치환될 수 있다.

[0037] 의심의 소지를 없애기 위해서, G1 사이클릭 그룹은, 적용 가능한 경우 가교 및 스피로사이클릭 시스템을 포함하

여, 임의의 다중환상 부분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 사이클로지방족은 바이사이클릭, 예를 들어 바이사이클로[3.1.0]헥실, 또는 스피로사이클릭, 예를 들어 스피로[3.3]헵틸을 포함할 수 있다. 헤테로사이클릭은 아자바이사이클로[3.2.1]옥틸과 같은 바이사이클릭, 또는 2-아자스피로[3.3]헵틸 또는 2,7-다이아자스피로[3.5]노닐과 같은 스피로사이클릭을 포함할 수 있다. 바이사이클릭의 경우에, 이를 카보바이사이클릭 및 헤테로바이사이클릭 중에서 선택할 수 있으며, 이들 중 어느 하나는 축합되거나, 가교되거나 또는 스피로사이클릭일 수 있고, 이들 중 어느 하나는 임의로 치환된다. 비제한적인 치환체는 하나 이상의 독립적인 -CN, -OR<sup>6</sup>, 할로, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6,7</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>6,7</sup>, -C(O)C(O)NR<sup>6,7</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -C(O)C(O)OR<sup>6</sup>, 또는 -C<sub>1-6</sub>지방족을 포함할 수 있고, 상기 지방족은 할로 또는 -OC<sub>0-5</sub>지방족에 의해 임의로 치환되며; 여기에서 상기 변수들은 비제한적이며 본 발명에서 적용 가능한 정의들 중 어느 하나에서와 같을 수 있다.

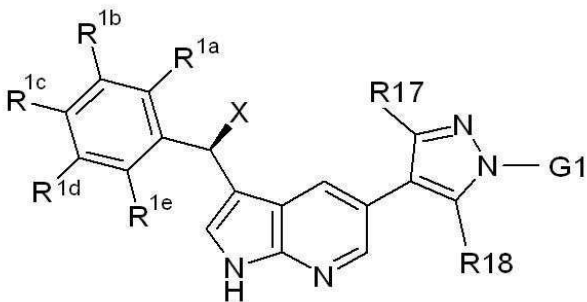
[0038] 화학식 I의 일부 실시태양에서, G1은 C<sub>1-2</sub>지방족이고, 이는 하나 이상의 헤테로원자에 의해 임의로 중단되며, 임의로 치환된다. 비제한적인 치환체는 하나 이상의 독립적인 -CN, -OR<sup>6</sup>, -R<sup>6</sup>, 옥소, -NR<sup>6,7</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>6,7</sup>, -C(O)C(O)NR<sup>6,7</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -C(O)C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -(CR<sup>8,9</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CR<sup>8,9</sup>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>6</sup>, -(CR<sup>8,9</sup>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>6,7</sup>, -(CR<sup>8,9</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6,7</sup>, -(CR<sup>8,9</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>6,7</sup>, -(CR<sup>8,9</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>, -(CR<sup>8,9</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>6,7</sup>, -NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6,7</sup>, 또는 -NR<sup>10</sup>S(O)NR<sup>6,7</sup>을 포함할 수 있고; 여기에서

[0039] 각각의 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 비제한적인 치환체 -C<sub>0-5</sub>지방족 또는 C<sub>3-7</sub>사이클로지방족일 수 있고, 이들은 각각 독립적으로 하나 이상의 헤테로원자에 의해 임의로 중단되고 하나 이상의 할로, -OCF<sub>3</sub>, 또는 -OC<sub>0-3</sub>지방족에 의해 임의로 치환되거나; 또는 NR<sup>6,7</sup>은 하나 이상의 C<sub>1-6</sub>지방족에 의해 임의로 치환된 4-7헤테로사이클릭을 한정하다.

[0040] 상기의 일부 실시태양에서, G1, 또는 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, 및 R<sup>b</sup>는 추가로 임의로 치환될 수 있다.

[0041] 상기 가리키는 바와 같이, G1 위치는 고도의 구조 및 작용기 변화성을 허용하는 것으로 밝혀졌으며, 따라서 G1 상의 임의의 치환체(들)는 제한되지 않는다.

[0042] 화학식 I 또는 그의 하위 식 1 또는 2의 일부 태양에서(하위 식 3), 상기 화합물은 하기의 화학식을 갖는다:



[0043] 상기의 일부 또 다른 실시태양에서, 상기 화합물 코어는 피롤로[2,3-b]피라진이다.

[0045] 화학식 I 또는 그의 하위 식 1 내지 3의 일부 태양에서(하위 식 4):

[0046] R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1e</sup>는 각각 독립적으로 할로, -CN, C<sub>1-3</sub>지방족, -OC<sub>0-3</sub>지방족이고, 여기에서 메틸 또는 메톡시는 독립적으로 1 내지 3 개의 불소 원자에 의해 치환될 수 있으며;

[0047] R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, 및 R<sup>1d</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, C<sub>1-3</sub>지방족, -OC<sub>0-3</sub>지방족이고, 여기에서 메틸 또는 메톡시는 독립적으로 1 내지 3 개의 불소 원자에 의해 치환될 수 있으며; 지방족은 하나 이상의 -OC<sub>0-6</sub>지방족, -N(C<sub>0-6</sub>지방족)(C<sub>0-6</sub>지방족), -C(=O)N(C<sub>0-6</sub>지방족)(C<sub>0-6</sub>지방족), -C(=O)OC<sub>0-6</sub>지방족, -C(=O)C<sub>0-6</sub>지방족 또는 5-6헤테로아릴로 임의로 치환된다.

- [0048] 화학식 I 또는 그의 하위 식 1 내지 4의 일부 태양에서(하위 식 5): R17 및 R18은 독립적으로 할로, H, C<sub>1-3</sub>지방족, 또는 -CN이나, 단 R17 및 R18 중 하나 이상은 C<sub>1-3</sub>지방족이다.
- [0049] 화학식 I 또는 그의 하위 식 1 내지 5의 일부 태양에서(하위 식 6): X는 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이고, 상기 중 어느 하나는 할로 또는 -CN으로 임의로 치환된다. 상기 화학식의 일부 태양에서, X는 메틸 또는 플루오로메틸이다.
- [0050] 화학식 I 또는 그의 하위 식 1 내지 5의 일부 태양에서(하위 식 7): X는 메틸, 에틸 또는 메톡시이다.
- [0051] 화학식 I 또는 그의 하위 식 1 내지 7의 일부 태양에서(하위 식 8):
- [0052] G1은 할로, -R<sup>6</sup>, 옥소, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, 또는 -C(O)C(O)OR<sup>6</sup>에 의해 임의로 치환된 4-6헤테로사이클로알킬이거나; 또는
- [0053] G1은 할로, -CN, -OR<sup>6</sup>, 옥소, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -C(O)C(O)OR<sup>6</sup>, 또는 -C<sub>1-6</sub>지방족(상기 지방족은 할로 또는 -OC<sub>0-5</sub>지방족에 의해 임의로 치환된다)에 의해 임의로 치환된 3-7사이클로알킬이고;
- [0054] 각각의 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 -C<sub>0-5</sub>지방족 또는 C<sub>3-7</sub>사이클로알킬이고, 이들은 각각 독립적으로 할로, -OCF<sub>3</sub>, 또는 -OC<sub>0-3</sub>지방족에 의해 임의로 치환되거나; 또는 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>은 -C<sub>1-6</sub>지방족에 의해 임의로 치환된 4-7헤테로사이클로알킬을 한정한다.
- [0055] 화학식 I 또는 그의 하위 식 1 내지 8의 일부 태양에서(하위 식 9):
- [0056] R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1e</sup>는 각각 독립적으로 할로, -CN, C<sub>1-3</sub>지방족 및 -OC<sub>1-3</sub>지방족 중에서 선택되고, 여기에서 지방족은 1 내지 3 개의 불소 원자에 의해 치환될 수 있으며;
- [0057] R<sup>1b</sup> 및 R<sup>1d</sup>는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, C<sub>1-3</sub>지방족 및 -OC<sub>1-3</sub>지방족 중에서 선택되고, 여기에서 지방족은 1 내지 3 개의 불소 원자에 의해 치환될 수 있으며;
- [0058] R<sup>1c</sup>는 H이다.
- [0059] 화학식 I 또는 그의 하위 식 1 내지 9의 일부 태양에서(하위 식 10):
- [0060] G1은 1 내지 3 개의 독립적인 할로, -CN, -OR<sup>6</sup>, 옥소, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -C(O)C(O)OR<sup>6</sup>, 또는 -C<sub>1-6</sub>지방족(상기 지방족은 할로 또는 -OC<sub>0-5</sub>지방족에 의해 임의로 치환된다)에 의해 임의로 치환된 3-7사이클로알킬이고; 여기에서
- [0061] 각각의 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 C<sub>0-5</sub>지방족 또는 C<sub>3-7</sub>사이클로알킬이거나; 또는 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>은 C<sub>1-6</sub>지방족에 의해 임의로 치환된 4-7헤테로사이클로알킬을 한정한다.
- [0062] 화학식 I 또는 그의 하위 식 1 내지 9의 일부 태양에서(하위 식 11):
- [0063] G1은 1 내지 3 개의 독립적인 -OR<sup>6</sup>, -R<sup>6</sup>, 옥소, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -C(O)C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>6</sup>, -(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>, -(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>10</sup>S(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>에 의해 임의로 치환된 -C<sub>1-6</sub>지방족, 또는 C<sub>1-6</sub>지방족에 의해 임의로 치환된 4-7헤테로사이클로알킬이고; 여기에서

[0064] 각각의  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , 및  $R^b$ 는 독립적으로  $-C_{0-5}$ 지방족 또는  $C_{3-7}$ 사이클로알킬이거나; 또는  $-NR^6R^7$ 은  $C_{1-6}$ 지방족에 의해 임의로 치환된  $4-7$ 헤테로사이클로알킬을 한정한다.

[0065] 화학식 I 또는 그의 하위 식 1 내지 9의 일부 태양에서(하위 식 12):

[0066]  $G1$ 은 1 내지 3 개의 독립적인 할로,  $-R^6$ , 옥소,  $-S(O)_mR^6$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)OR^6$ , 또는  $-C(O)C(O)OR^6$ 에 의해 임의로 치환된  $4-6$ 헤테로사이클로알킬이고; 여기에서

[0067] 각각의  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^b$ 는 독립적으로  $C_{0-5}$ 지방족 또는  $C_{3-7}$ 사이클로알킬이거나; 또는  $-NR^6R^7$ 은  $C_{1-6}$ 지방족에 의해 임의로 치환된  $4-7$ 헤테로사이클로알킬을 한정한다.

[0068] 화학식 I 또는 그의 하위 식 1 내지 12의 일부 태양에서(하위 식 13):

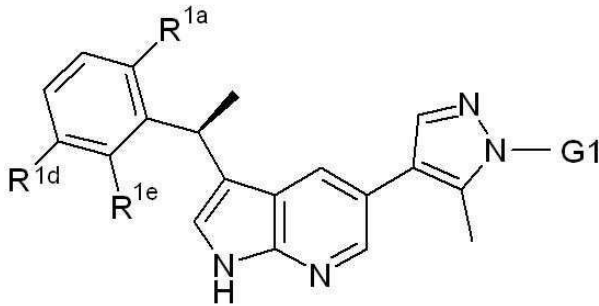
[0069]  $R^{1a}$ 는 할로이거나, 또는 1 내지 3 개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된 메톡시이고;

[0070]  $R^{1d}$  및  $R^{1e}$ 는 독립적으로 할로이다.

[0071] 화학식 I 또는 그의 하위 식 1 내지 13의 일부 태양에서(하위 식 14):

[0072]  $G1$ 은 1 내지 3 개의 독립적인 할로,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  또는  $C_{1-3}$ 지방족에 의해 임의로 치환된  $4-7$ 헤테로사이클로알킬이다.

[0073] 화학식 I 또는 하위 식 1의 일부 태양에서, 하기 화학식의 화합물 또는 염(하위 식 15)을 제공한다:



[0074]

[0075] 상기 식에서,

[0076]  $G1$ 은 하나 이상의 독립적인 할로,  $-OH$ ,  $-OC_{1-3}$  지방족, 또는  $-C_{1-3}$ 지방족에 의해 임의로 치환된  $3-7$ 사이클릭이고;

[0077]  $R^{1a}$ 는 할로이거나, 또는 1 내지 3 개의 할로 원자에 의해 임의로 치환된 메톡시이고;

[0078]  $R^{1d}$  및  $R^{1e}$ 는 독립적으로 할로이다.

[0079] 그의 일부 태양에서,  $G1$ 은 임의로 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭(상기 중 어느 하나는 포화, 불포화 및 방향족 중에서 선택된다)일 수 있다.

[0080] 화학식 I 또는 그의 하위 식 1 내지 15의 일부 태양에서(하위 식 16):

[0081]  $G1$ 은 하나 이상의 독립적인 할로,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  또는  $-C_{1-3}$ 지방족에 의해 임의로 치환된  $4-7$ 사이클로알킬이고;

[0082]  $R^{1a}$ 는 할로이거나, 또는 1 내지 3 개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된 메톡시이고;

[0083]  $R^{1d}$  및  $R^{1e}$ 는 독립적으로 할로이다.

[0084] 화학식 I 또는 그의 하위 식 1 내지 16의 일부 태양에서, 상기 화합물 또는 염은 화학식 I의  $Y_4$  또는  $Y_5$ 가 N인 경우 그의 (S)-1-(페닐)에틸 거울상 이성체가 실질적으로 없고  $Y_4$  또는  $Y_5$ 가 N이 아닌 경우 그의 (R)-1-(페닐)에틸 거울상 이성체가 실질적으로 없는 물질로서 존재한다.



- [0085] 일부의 태양에서, 본 발명은 세포 분석에서 약 50 nM 이하, 100 nM 이하, 200 nM 이하 또는 400 nM 이하의 IC<sub>50</sub>으로 MET의 억제를 나타내는, 상기 인용 중 어느 하나의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0086] 일부의 태양에서, 본 발명은 세포 분석에서 약 50 nM 이하, 100 nM 이하, 200 nM 이하 또는 400 nM 이하의 IC<sub>50</sub>으로 RON의 억제를 나타내는, 상기 인용 중 어느 하나의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0087] 일부의 태양에서, 본 발명은 세포 분석에서 약 50 nM 이하, 100 nM 이하, 200 nM 이하 또는 400 nM 이하의 IC<sub>50</sub>으로 ALK의 억제를 나타내는, 상기 인용 중 어느 하나의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0088] 일부의 태양에서, 본 발명은 상기 매개변수들 중 어느 하나 이내의 MET 및 RON 모두의 억제를 나타내는, 상기 인용 중 어느 하나의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0089] 일부의 태양에서, 본 발명은 세포 분석에서 KDR 및/또는 AKB에 비해 MET에 대해 약 10 배 이상, 20 배 이상, 또는 40 배 이상 더 선택적인, 상기 인용 중 어느 하나의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0090] 일부의 태양에서, 본 발명의 화합물은 AXL, Tie-2, Flt3, FGFR3, Abl, Jak2, c-Src, IGF-1R, IR, TRK, PAK1, PAK2, 및 TAK1 키나제 중 어느 하나의 억제제일 수 있다. 일부의 태양에서, 본 발명의 화합물은 Blk, c-Raf, PRK2, Lck, Mek1, PDK-1, GSKβ, EGFR, p70S6K, BMX, SGK, CaMKII, 및 Tie-2 키나제 중 하나 이상의 억제제일 수 있다.
- [0091] 본 발명은 유효한 경구 인간 투여를 위해 충분히 경구에 의해 생물학적으로 이용 가능한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0092] 본 발명은 경구 또는 달리 유효한 인간 투여에 적합한 치료 창을 갖는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0093] 상기 각각의 변수 정의는 그의 임의의 부분집합을 포함하며 화학식 I의 화합물은 상기와 같은 변수 또는 변수 부분집합의 임의의 조합을 포함한다.
- [0094] 일부 태양에서, 상기 화합물 또는 염을 본 발명의 실시예 중 어느 하나로부터 선택한다.
- [0095] 일부 태양에서, 상기 화합물 또는 염은 하기 중에서 선택된다:
- [0096] 트랜스-4-[4-(3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]-N-메틸사이클로헥산카복스아미드;
- [0097] 트랜스-4-[4-(3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산카복스아미드;
- [0098] (2R)-3-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올;
- [0099] (2S)-3-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올;
- [0100] 트랜스-4-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;
- [0101] (1R,2S,4S)-4-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥탄-1,2-다이올;
- [0102] 트랜스-4-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산카복스아미드;
- [0103] 트랜스-4-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3-에틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;

- [0104] 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-에틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;
- [0105] 시스-3-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로부탄올;
- [0106] 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;
- [0107] 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-플루오로-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;
- [0108] 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;
- [0109] *cis*-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;
- [0110] (2*R*)-3-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올;
- [0111] 4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;
- [0112] 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산아민;
- [0113] 트랜스-4-{4-[3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)(2-<sup>2</sup>H)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-5-메틸-1H-피라졸-1-일}사이클로헥산올;
- [0114] 3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-5-[5-메틸-1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘;
- [0115] 1-{4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]피페리딘-1-일}에탄올;
- [0116] 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3-메톡시-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올;
- [0117] 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로-페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3-메톡시-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;
- [0118] 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-6-에톡시-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올;
- [0119] 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐](2,2,2-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올;
- [0120] 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐](1-<sup>2</sup>H)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올;
- [0121] 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)-2-플루오로에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올;
- [0122] 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)-2-플루오로에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올;
- [0123] 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-플루오로에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올;

- [0124] 1-[5-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일]피페리딘-4-올; 또는
- [0125] 트랜스-4-[5-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일]사이클로헥산올.
- [0126] 본 발명의 일부 태양에서, 상기 화합물 또는 염을 실질적으로 순수한 물질로서 제공한다.
- [0127] 일부 태양에서, 상기 화합물 또는 염은 하나 이상의 약학 담체와 함께 또는 상기 없이 제형화된 화합물 또는 염을 포함하는 약학 조성물 중에 있다.
- [0128] 본 발명은 상기 화합물 및 그의 염, 및 그의 물리적 형태, 상기 화합물, 유용한 중간체, 및 약학 조성물 및 그의 제형의 제조를 포함한다.
- [0129] 본 발명의 화합물 및 특허청구범위에서 "화합물"이란 용어는, 내용상 구체적으로 인용되든지 인용되지 않든지 간에, 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 임의의 비결정성 또는 결정성 형태, 또는 토오토머를 포함한다.
- [0130] 본 발명은 상기 화합물의 이성체들을 포함한다. 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있으며 2개 이상의 입체이성체로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물이 알케닐 또는 알케닐렌 그룹을 함유하는 경우, 기하학적 시스/트랜스(또는 Z/E) 이성체가 가능하다. 상기 화합물이 예를 들어 케토 또는 옥심 그룹 또는 방향족 부분을 함유하는 경우, 토오토머 이성화('토오토머화')가 일어날 수 있다. 단일 화합물은 하나보다 많은 유형의 이성화를 나타낼 수도 있다.
- [0131] 본 발명은 구체적으로 나타내지 않는다 하더라도, 개별적으로 뿐만 아니라 혼합된 임의의 입체 이성체, 기하 이성체, 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 화합물 또는 입체중심을 명확한 입체화학 없이 개시하거나 도시할 때, 상기를 모든 가능한 개별적인 이성체, 형태, 및 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 간주해야 한다. 따라서, 입체이성체들의 혼합물을 함유하는 물질 샘플은 상기 입체이성체들 중 어느 하나의 인용 또는 명확한 입체화학 없는 인용에 의해 포함될 것이다. 또한 상기 개시된 화합물의 임의의 시스/트랜스 이성체 또는 토오토머가 고려된다.
- [0132] 본 발명의 범위 내에 하나보다 많은 유형의 이성화를 나타내는 화합물을 포함한 본 발명 화합물의 모든 입체이성체, 기하 이성체 및 토오토머 형태, 및 이들의 하나 이상의 혼합물이 포함된다.
- [0133] 화학식 I 화합물의 토오토머가 존재하는 경우, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 구체적으로 달리 나타내는 경우를 제외하고, 임의의 가능한 토오토머 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0134] 본 발명의 화합물은 그의 원자들을 모두 천연 동위원소 존재비로 함유하는 것들로 제한되지 않는다. 본 발명은 하나 이상의 수소, 탄소 또는 다른 원자가 그의 상이한 동위원소들에 의해 치환된 화합물을 포함한다. 상기와 같은 화합물은 대사 약동학 연구 및 결합 분석에 연구 및 진단 도구로서 유용할 수 있다. 화합물 또는 화합물 내 원자의 인용은 아이소토포로그(isotopolog), 즉 원자 또는 화합물이 단지 동위원소 농축 및/또는 동위원소 농축의 위치에 대해서만 변하는 종을 포함한다. 비 제한적인 예에 대해서, 일부의 경우에 하나 이상의 수소 원자를 중수소(D)로 농축시키거나 또는 탄소를 <sup>13</sup>C로 농축시키는 것이 바람직할 수도 있다. 본 발명의 화합물에 포함시키기에 적합한 동위원소의 다른 예는 수소, 염소, 불소, 요오드, 질소, 산소, 인 및 황의 동위원소를 포함한다. 본 발명의 몇몇 동위원소 표지된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용할 수도 있다. 보다 무거운 동위원소, 예를 들어 중수소에 의한 치환은 보다 큰 대사 안정성으로부터 생성되는 몇몇 치료 이점들, 예를 들어 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요구를 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에 바람직할 수 있다. 따라서, 중수소에 의한 치환은 예를 들어 알고 있는 또는 의심이 가는 대사 부위에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소에 의한 치환은 기질 수용체 점유를 검사하기 위한 양전자 단층 촬영(PET)에 유용할 수 있다.
- [0135] 더욱이, 상기 화합물은 비결정성이거나 또는 용매화물 및 수화물을 포함한 다양한 결정 형태 또는 다형태로 존재하거나 제조될 수 있다. 본 발명은 임의의 본 발명에 제공된 상기와 같은 형태를 임의의 순도 수준으로 포함한다. 화합물의 인용은 본질적으로 임의의 명확하지 않은 입체 화학, 물리적 형태 및 용매 또는 물과의 회합 여부에 상관없이 상기 화합물을 의미한다.
- [0136] 본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 형태 및 용해화된 형태 모두로 존재할 수 있다. 본 발명에 사용된 '용매

화합물'이란 용어는 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 용매 분자, 예를 들어 에탄올을 포함하는 분자 착체를 개시한다. '수화물'이란 용어는 용매가 물인 경우 사용된다. 본 발명에 따른 약학적으로 허용 가능한 용매화합물은 결정화 용매가 동위원소에 의해 치환될 수도 있는 수화물 및 용매화합물, 예를 들어 D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-아세트산, d<sub>6</sub>-DMSO를 포함한다.

[0137] 상기 언급한 용매화합물과 대조적으로, 약물 및 숙주가 화학량론 또는 비-화학량론적 양으로 존재하는 포접 화합물, 약물-숙주 함유 착체와 같은 착체가 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다. 화학량론 또는 비-화학량론적 양으로 존재할 수도 있는 2 개 이상의 유기 및/또는 무기 성분을 함유하는 약물들의 착체가 또한 포함된다. 상기 생성되는 착체는 이온화, 부분 이온화, 또는 비-이온화될 수 있다.

[0138] 본 발명은 환자에게 투여 시, 예를 들어 가수분해 절단에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수도 있는 본 발명 화합물의 전구약물을 포함한다. 본 발명에 따른 전구약물은 예를 들어 본 발명의 화합물 중에 존재하는 적합한 작용기들을 당해 분야에 공지된 바와 같은 '전구-부분'으로서 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 특정 부분들로 치환시킴으로써 생성될 수 있다. 본 발명의 특히 유리한 유도체 및 전구약물은 상기와 같은 화합물을 환자에게 투여할 때 상기 화합물의 생물학적 이용 효능을 증가시키거나, 주어진 생물 구획에 대한 모 화합물의 전달을 향상시키거나, 주사에 의한 투여를 허용하는 용해도를 증가시키거나, 대사를 변경시키거나, 배설 속도를 변경시키는 것들이다.

[0139] 본 발명 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 화합물의 용액 및 목적하는 산 또는 염기를 경우에 따라 함께 혼합시킴으로써 쉽게 제조될 수 있다. 상기 염은 용액으로부터 침전되고 여과에 의해 수거되거나, 또는 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 상기 염 중의 이온화 정도는 완전한 이온화에서부터 거의 비-이온화까지 다양할 수 있다.

[0140] 염기성인 화합물은 다양한 무기 및 유기산과의 광범위하게 다양한 염을 형성할 수 있다. 상기와 같은 염기성 화합물의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 산은 허용 가능한 산 부가염을 형성하는 것들이다. 본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 그의 상응하는 염을 편의상 약학적으로 허용 가능한 무독성 산, 예를 들어 무기 및 유기산으로부터 제조할 수 있다. 상기와 같은 산은 예를 들어 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 폼산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화 수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 다른 염은 아스파테이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 에디실레이트, 글루세이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요오다이드/요오다이드, 말로네이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-나프틸레이트, 니코티네이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 포스페이트/수소, 포스페이트/이수소, 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 및 트라이플루오로아세테이트이다.

[0141] 본 발명의 화합물이 산성인 경우, 그의 상응하는 염을 편의상 무기 염기 및 유기 염기를 포함한 약학적으로 허용 가능한 염기로부터 제조할 수 있다. 상기와 같은 무기 염기로부터 유도된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리(제1 및 제2), 제1철, 제2철, 리튬, 마그네슘, 망간(제1 및 제2), 칼륨, 나트륨, 아연 및 유사한 염들을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 유기 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민 뿐만 아니라 사이클릭 아민 및 치환된 아민, 예를 들어 천연 및 합성된 치환된 아민의 염을 포함한다. 염이 형성될 수 있는 다른 약학적으로 허용 가능한 유기 염기는 이온 교환 수지, 예를 들어 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N',N'-다이벤질에틸렌디아민, 다이에틸아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 2-다이메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 아이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브롬, 트라이에틸아민, 트라이메틸아민, 트라이프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다. 다른 예로는 벤자틴, 다이올아민, 글리신, 메글루민 및 올라민이 있다.

[0142] 제조

[0143] 본 발명은 본 발명에 개시된 중간체, 실시예, 및 합성 방법을 포함한다.

[0144] 화학식 I의 화합물을 유기 화학 분야에 공지된 합성 방법, 또는 당해 분야의 통상적인 숙련가들에게 친숙한 변경 및 유도체화와 함께, 하기에 개시된 방법에 의해 제조할 수 있다. 본 발명에 사용된 출발 물질을 상업적으로 입수하거나 또는 당해 분야에 공지된 통상적인 방법[예를 들어 유기합성 방법 개론 Vol. I-VI(Wiley-

Interscience); 또는 포괄적인 유기 변환(R.C. Larock)(Wiley-Interscience)과 같은 표준 참고 서적에 개시된 방법들]에 의해 제조할 수 있다. 바람직한 방법은 비제한적으로 하기에 개시된 것들을 포함한다.

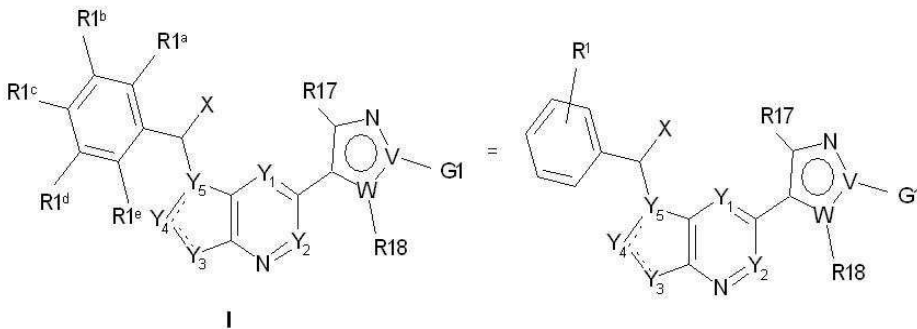
[0145] 하기의 합성 시퀀스 중 어느 하나 중에, 관심 분자 중 임의의 분자 상의 민감성 또는 반응성 그룹을 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수도 있다. 이를 통상적인 보호 그룹들, 예를 들어 문헌[T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981]; [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991], 및 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999](이들 문헌은 본 발명에 참고로 인용된다)에 개시된 것들에 의해 성취할 수 있다.

[0146] 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 하기 논의된 반응식 및 당해 분야의 일반적인 기술에 따라 제조할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 반응식의 치환체들은 상기와 같이 정의된다. 생성물들의 단리 및 정제를 통상적인 기술의 화학자들에게 공지된 표준 과정에 의해 수행한다.

[0147] 일반적인 또는 예시적인 합성 과정을 언급하는 경우, 당해 분야의 숙련가는 적합한 시약들을 쉽게 결정할 수 있으며, 지시되지 않은 경우, 상기 일반적인 또는 예시적인 과정으로부터 추정할 수 있다. 상기 일반적인 과정들 중 일부를 특정 화합물의 제조에 대한 예로서 제공한다. 당해 분야의 숙련가는 다른 화합물들의 합성에 상기와 같은 과정을 쉽게 적용할 수 있다. 상기 일반적인 과정에 도시되거나 지칭된 구조 중의 치환되지 않은 위치의 표시는 편의를 위한 것이며 본 발명의 다른 곳에 개시하는 바와 같은 치환을 제외하는 것은 아니다. 상기 일반적인 과정에서 R 그룹으로서 또는 도시되지 않은 임의의 치환체로서 존재할 수 있는 특정 그룹의 경우, 청구의 범위, 발명의 요약 및 상세한 설명을 포함하여, 본 문헌의 나머지 부분의 설명을 참조하시오.

[0148] 일반적인 합성

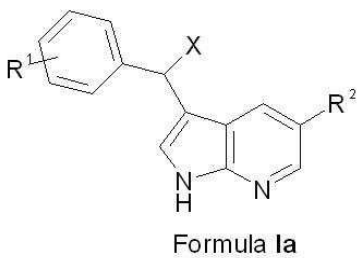
[0149] 달리 가리키지 않는 한, 반응식의 치환체들을 상기와 같이 정의한다. 생성물들의 단리 및 정제를 통상적인 기술의 화학자들에게 공지된 표준 과정에 의해 수행한다. 하기의 일반적인 설명에서, R<sup>1</sup>은 하나 이상의 치환체 R<sup>1a</sup> 내지 R<sup>1e</sup>를 가리킨다.



[0150]

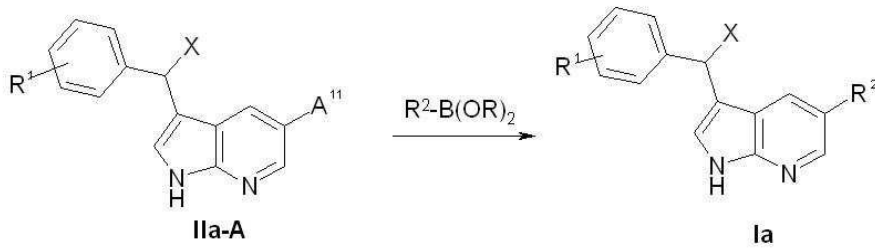
[0151] 화학식 Ia의 화합물(7-아자인돌 또는 피롤로[2,3-b]피리딘으로서 또한 공지됨)은 Y3 = NH, Y5 = C, 및 Y2, Y4 및 Y1 = CH인 화학식 I의 화합물이다. 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 하기 논의된 반응식 및 당해 분야의 일반적인 기술에 따라 제조할 수 있다.

[0152] [화학식 Ia]



[0153]

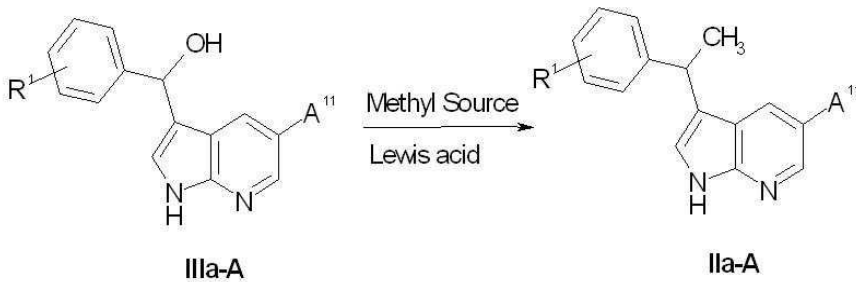
[0154] [반응식 1]



[0155]

[0156] 화학식 Ia의 화합물을 반응식 1에서와 같이 IIa-A로부터 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 앞서 정의한 바와 같고, A<sup>11</sup>은 할로, 예를 들어 Cl, Br 또는 I, 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이고, B(OR)<sub>2</sub>는 적합한 보론산/에스터이다. 화학식 Ia의 화합물의 전형적인 제조에서, 화학식 IIa-A의 화합물을 전형적인 스즈키 커플링 과정을 통해 적합한 용매 중에서 적합한 보론산/에스터(R<sup>2</sup>-B(OR)<sub>2</sub>)와 반응시킨다. 상기 공정에 사용하기에 적합한 용매는 비제한적으로 에테르, 예를 들어 THF, 글라임, 다이옥산, 다이메톡시에탄 등; DMF; DMSO; MeCN; 알콜, 예를 들어 MeOH, EtOH, 아이소프로판올, 트라이플루오로에탄올 등; 및 염소화된 용매, 예를 들어 DCM 또는 클로로폼(CHCl<sub>3</sub>)을 포함한다. 경우에 따라, 이들 용매의 혼합물을 사용할 수 있으나; 바람직한 용매는 다이메톡시에탄/물 및 다이옥산/물이다. 상기 공정을 약 0 내지 약 120 °C의 온도에서 수행할 수 있다. 바람직하게는, 상기 반응을 60 내지 100 °C에서 수행한다. 상기 공정을 바람직하게는 대략 대기압에서 수행하지만 보다 높거나 보다 낮은 압력을 사용할 수 있다. 실질적으로 동물 량의 반응물을 사용하는 것이 바람직하지만 보다 높거나 보다 낮은 양을 사용할 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 IIa-A로부터 화학식 Ia의 화합물을 제조하기 위해 또 다른 방법을 적용할 수도 있음을 알 것이다. 예를 들어, 화학식 IIa-A의 화합물을 전형적인 스틸 커플링 과정을 통해 적합한 용매 중에서 적합한 유기주석 시약 R<sup>2</sup>-SnBu<sub>3</sub>와 반응시킬 수 있다.

[0157] [반응식 2]



[0158]

[0159] 화학식 IIa-A의 화합물을 반응식 2에서와 같이 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>1</sup>은 상기 정의한 바와 같고 A<sup>11</sup>은 할로, 예를 들어 Cl, Br, 또는 I, 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이다. 전형적인 제조에서 IIIa-A를 적합한 용매 중에서 루이스산의 존재 하에 적합한 메틸 공급원과 반응시킬 수 있다. 상기 공정에 사용하기에 적합한 메틸 공급원은 비제한적으로 Me<sub>3</sub>Al, Me<sub>2</sub>Zn, Me<sub>2</sub>AlCl, 메틸 그리냐르 시약을 포함한다. 바람직한 메틸 공급원은 Me<sub>2</sub>Zn이다. 상기 메틸 공급원을 또한, 예를 들어 메틸 그리냐르 시약을 염화 아연과 반응시키고 생성 시약을 단리 없이 상기 공정에 사용함으로써 동일 반응계에서 생성시킬 수도 있다. 상기 공정에 사용하기에 적합한 루이스산은 비제한적으로 BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub> 등을 포함한다. 바람직한 루이스산은 BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>이다. 상기 공정에 사용하기에 적합한 용매는 비제한적으로 에테르, 예를 들어 THF, 글라임 등; DMF; DMSO; MeCN; 톨루엔; 사이클로헥산, 및 염소화된 용매, 예를 들어 DCM 또는 클로로폼(CHCl<sub>3</sub>)을 포함한다. 경우에 따라, 이들 용매의 혼합물을 사용할 수 있으나; 바람직한 용매는 THF이다. 상기 공정을 약 -78 내지 약 120 °C의 온도에서 수행할 수 있다. 바람직하게는, 상기 반응을 40 내지 약 70 °C에서 수행한다. 과잉 량의 메틸 공급원과 루이스산을 사용하는 것이 바람직하다.

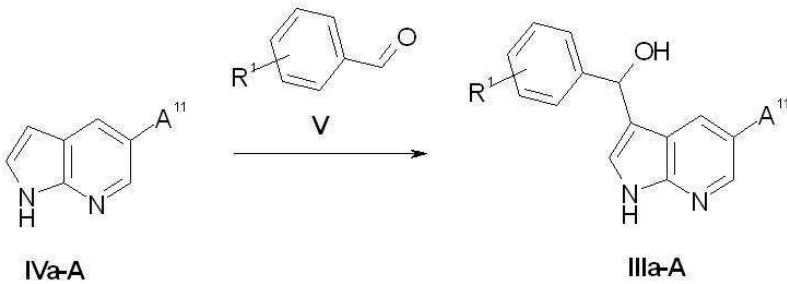
[0160] 하이드록시 그룹이 알콕시 그룹으로 치환된 화학식 IIIa-A의 화합물과 유사한 화합물을 또한 동일한 루이스산

및 메틸 공급원을 사용하여 상기 공정에 사용할 수 있다.

[0161] 메틸 그룹이 알킬 그룹으로 치환된 화학식 IIa-A의 화합물과 유사한 화합물을, 다른 것은 유사한 반응 조건 하에서, 상기 메틸 공급원을 알킬 공급원으로 치환시켜 제조할 수 있다. 예를 들어, 에틸 그룹을 Et<sub>2</sub>Zn과 같은 시약을 사용하여 도입시킬 수 있으며 프로필 그룹을 PrZnBr과 같은 시약을 사용하여 도입시킬 수 있다.

[0162] X가 CN인 화학식 Ia의 화합물을, 적합한 루이스산의 존재 하에서 화학식 IIIa-A의 화합물을 적합한 시아나이드 공급원과 반응시킨 다음, 상기 반응식 1에 개시한 바와 같은 스즈키 커플링 과정을 통해 보론산/에스터 R<sup>2</sup>-B(OR)<sub>2</sub>과 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 시안화에 적합한 시약은 비제한적으로 시아나이드 공급원으로서 TMSCN, 루이스산으로서 InBr<sub>3</sub>, 및 DCM과 같은 염소화된 용매를 포함한다. 바람직하게는, 상기 시안화를 약 0 내지 약 60 °C의 온도에서 수행할 수 있다.

[0163] [반응식 3]

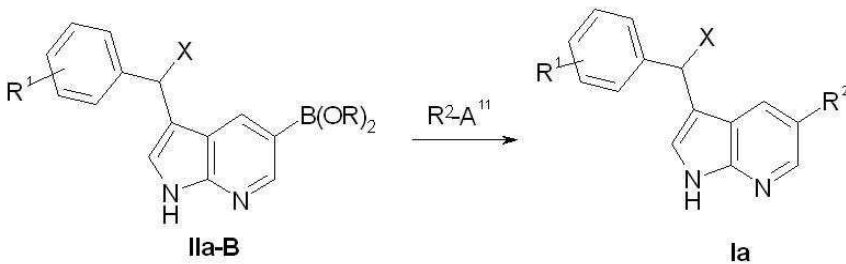


[0164]

[0165] 화학식 IIIa-A의 화합물을 반응식 3에서와 같이 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>1</sup>은 앞서 정의한 바와 같고, A<sup>11</sup>은 할로, 예를 들어 Cl, Br 또는 I이다. 전형적인 제조에서, IVa-A를 적합한 반응 온도에서 적합한 염기의 존재 하에 적합한 용매 중에서 벤즈알데하이드 V로 처리한다. 상기 공정에 사용하기에 적합한 용매는 비제한적으로 에테르, 예를 들어 THF, 글라임 등; DMF; DMSO; MeCN; 염소화된 용매, 예를 들어 DCM 또는 클로로폼(CHCl<sub>3</sub>); 및 알콜, 예를 들어 MeOH, EtOH, 아이소프로판올 또는 트라이플루오로에탄올을 포함한다. 경우에 따라, 이들 용매의 혼합물을 사용하거나 용매를 사용하지 않을 수 있다. 바람직한 용매는 MeOH이다. 상기 공정에 사용하기에 적합한 염기는 비제한적으로 KOH, NaOH, LiOH, KOtBu, NaOtBu 및 NaHMDS 등을 포함한다. 바람직한 염기는 KOH이다. 상기 공정을 약 -78 내지 약 120 °C의 온도에서 수행할 수 있다. 바람직하게는, 상기 반응을 20 내지 약 60 °C에서 수행한다. 본 발명의 화합물을 생성시키기 위한 상기 공정을 바람직하게는 대략 대기압에서 수행하지만 보다 높거나 보다 낮은 압력을 사용할 수 있다. 실질적으로 동몰량의 반응물을 사용하는 것이 바람직하지만 보다 높거나 보다 낮은 양을 사용할 수 있다.

[0166] 알콜을 용매로서 사용하는 경우, 하이드록실 그룹이 알콕시 그룹으로 치환된 화학식 IIIa-A의 화합물의 동족체를 또한 수득할 수 있다. 예를 들어, 용매로서 MeOH를 사용하는 경우, 메톡시 동족체를 수득할 수 있다.

[0167] [반응식 4]



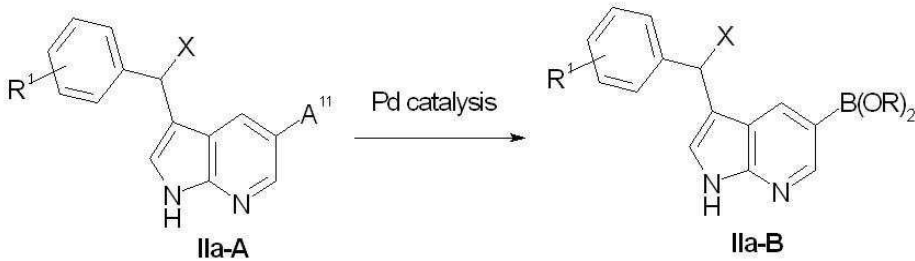
[0168]

[0169] 화학식 Ia의 화합물을 반응식 4에서와 같이 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 앞서 정의한 바와 같고, A<sup>11</sup>은 할로, 예를 들어 Cl, Br 또는 I, 또는 트라이플루오로메탄설폰에이트이고, B(OR)<sub>2</sub>는 적합한 보론산/에스터이다. 화합물 IIa-B를 전형적인 스즈키 커플링 과정을 통해 적합한 용매 중에서 적합한 커플링 상대(R<sup>2</sup>-A<sup>11</sup>)와 반응시킬 수 있다. 상기 공정에 사용하기에 적합한 용매는 비제한적으로 에테르, 예를 들어 THF, 글라임, 다이옥

산, 다이메톡시에탄 등; DMF; DMSO; MeCN; 알콜, 예를 들어 MeOH, EtOH, 아이소프로판올, 트라이플루오로에탄올 등; 및 염소화된 용매, 예를 들어 DCM 또는 클로로폼(CHCl<sub>3</sub>)을 포함한다. 경우에 따라, 이들 용매의 혼합물을 사용할 수 있으나; 바람직한 용매는 다이메톡시에탄/물이다. 상기 공정을 약 -78 내지 약 120 °C의 온도에서 수행할 수 있다. 바람직하게는, 상기 반응을 60 내지 100 °C에서 수행한다. 상기 공정을 바람직하게는 대략 대기압에서 수행하지만 보다 높거나 보다 낮은 압력을 사용할 수 있다. 실질적으로 동몰 량의 반응물을 사용하는 것이 바람직하지만 경우에 따라 보다 높거나 보다 낮은 양을 사용할 수 있다.

[0170] 당해 분야의 숙련가는 R<sup>2</sup>-A<sup>11</sup>로부터, 예를 들어 전형적인 스틸 커플링 과정을 통해 화학식 Ia의 화합물을 제조하기 위해 또 다른 방법을 적용할 수도 있음을 알 것이다.

[0171] [반응식 5]



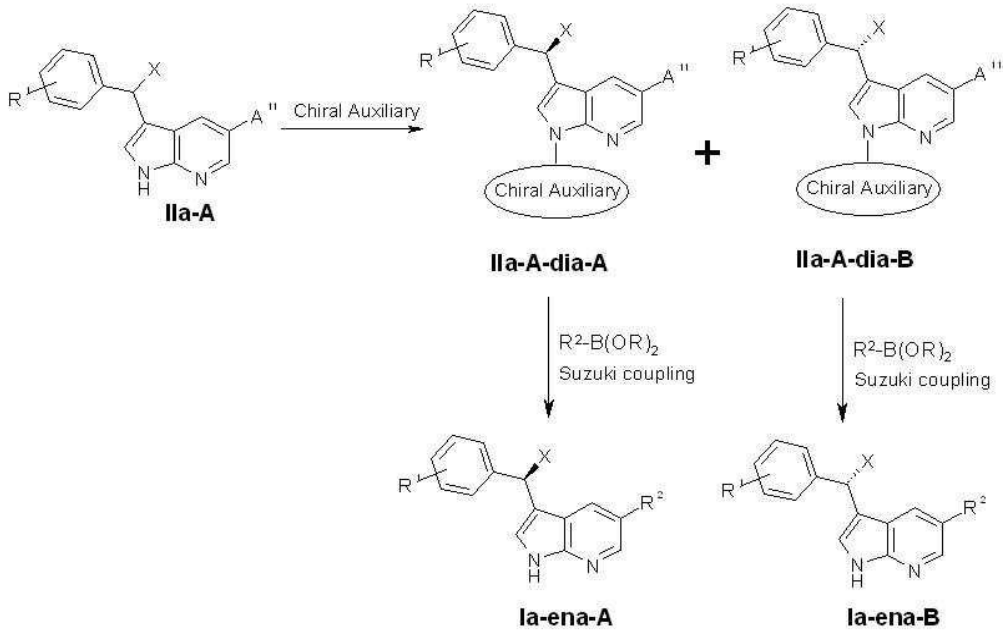
[0172]

[0173] 화학식 IIa-B의 화합물을 반응식 5에서와 같이 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>1</sup>은 앞서 정의한 바와 같고, A<sup>11</sup>은 할로, 예를 들어 Cl, Br 또는 I, 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이고, B(OR)<sub>2</sub>는 적합한 보론산/에스터이다. 전형적인 제조에서, 화학식 IIa-A의 화합물을 팔라듐 촉매화 하에서 적합한 용매 중에서 적합한 커플링 상대(비스(피나콜레이토)다이보론 또는 피나콜보란)와 반응시킨다. 상기 공정에 사용하기에 적합한 용매는 비제한적으로 에테르, 예를 들어 THF, 글라임, 다이옥산, 다이메톡시에탄 등; DMF; DMSO; MeCN; 알콜, 예를 들어 MeOH, EtOH, 아이소프로판올, 트라이플루오로에탄올 등; 및 염소화된 용매, 예를 들어 DCM 또는 클로로폼(CHCl<sub>3</sub>)을 포함한다. 경우에 따라, 이들 용매의 혼합물을 사용할 수 있으나; 바람직한 용매는 다이옥산 또는 DMSO이다. 상기 공정을 약 0 내지 약 120 °C의 온도에서 수행할 수 있다. 바람직하게는, 상기 반응을 60 내지 약 100 °C에서 수행한다. 상기 공정을 바람직하게는 대략 대기압에서 수행하지만 보다 높거나 보다 낮은 압력을 사용할 수 있다. 실질적으로 동몰 량의 반응물을 사용하는 것이 바람직하지만 경우에 따라 보다 높거나 보다 낮은 양을 사용할 수 있다.

[0174] 당해 분야의 숙련가는 화학식 IIa-B의 화합물을 제조하기 위해 또 다른 방법을 적용할 수도 있음을 알 것이다. 예를 들어, 할로젠-금속 교환(예를 들어, 할로젠-리튬 교환) 및 보릴화 시약, 예를 들어 트라이-아이소프로필 보레이트에 의한 급냉을 통해.



[0175] [반응식 6]



[0176]

[0177] 키랄 용해: 화학식 Ia의 화합물은 반응식 6에 나타난 탄소 키랄 중심을 갖는다. 거울상 이성체형으로 순수한 이성체 Ia-ena-A 및 Ia-ena-B를, 2 개의 부분입체 이성체 IIa-A-dia-A 및 IIa-A-dia-B를 도출하는 화학 반응을 통해 키랄 분해에 의해 제조할 수 있다. 플래시 크로마토그래피 또는 결정화에 의한 이들 두 부분입체 이성체의 분리 후에, 각각의 부분입체 이성체에 반응식 6에 나타난 바와 같이 스즈키 커플링을 가하여 Ia-ena-A 및 Ia-ena-B를 개별적으로 생성시킬 수 있다.

[0178]

IIa-A-dia-A 및 IIa-A-dia-B의 전형적인 제조에서, 화학식 IIa-A의 화합물을 커플링 시약의 존재 하에 키랄 보조제와 반응시켜 IIa-A-dia-A 및 IIa-A-dia-B를 모두 제공하고, 이들을 크로마토그래피에 의해 분리시킨다. 상기 공정에 사용하기에 적합한 키랄 보조제는 비제한적으로 아미노산 및 이들의 유도체, (1S)-(+)-캄포르-10-설폰산, (1R)-(-)-캄포르-10-설폰산 등을 포함한다. 그러나, 바람직한 키랄 보조제는 Fmoc-L-류신이다. 상기 공정에 사용하기에 적합한 용매는 비제한적으로 에테르, 예를 들어 THF, 글라임, 다이옥산, 다이메톡시에탄 등; DMF; DMSO; MeCN; 알콜, 예를 들어 MeOH, EtOH, 아이소프로판올, 트라이플루오로에탄올 등; 및 염소화된 용매, 예를 들어 DCM 또는 클로로폼( $CHCl_3$ )을 포함한다. 경우에 따라, 이들 용매의 혼합물을 사용할 수 있으나; 바람직한 용매는 DMF이다. 상기 공정에 사용하기에 적합한 커플링 시약은 비제한적으로 DCC, EDC, TBTU, HBTU 등을 포함한다. 바람직한 커플링 시약은 TBTU이다. 상기 공정을 약  $-78$  내지 약  $120$  °C의 온도에서 수행할 수 있다. 바람직하게는, 상기 반응을  $0$  내지 약  $60$  °C에서 수행한다. 상기 공정을 바람직하게는 대략 대기압에서 수행하지만 경우에 따라 보다 높거나 보다 낮은 압력을 사용할 수 있다. 실질적으로 동물 량의 반응물을 사용하는 것이 바람직하지만 경우에 따라 보다 높거나 보다 낮은 양을 사용할 수 있다.

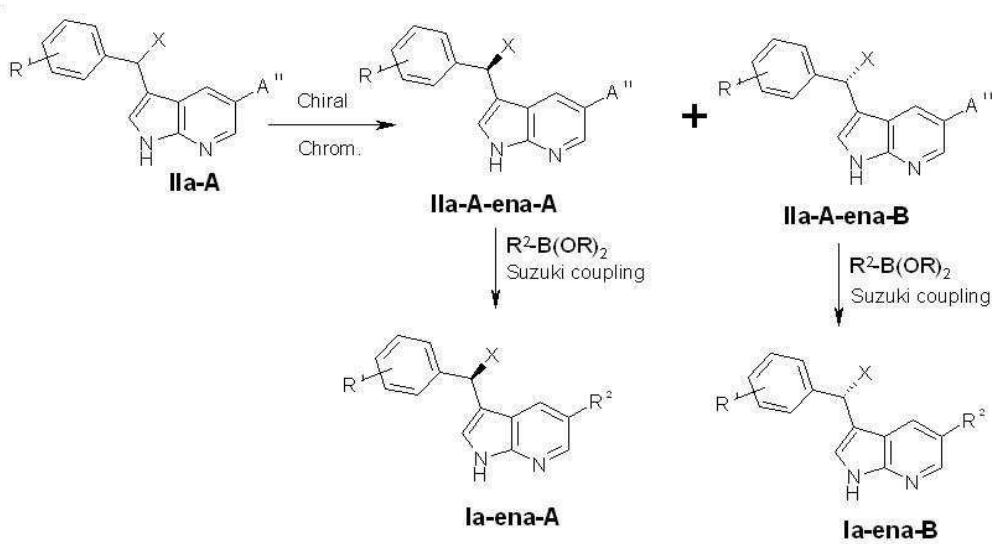
[0179]

정제 및 분리 후에, IIa-A-dia-A 및 IIa-A-dia-B를 모두 반응식 1에서와 같은 전형적인 스즈키 커플링 과정을 통해 적합한 보론산/에스터( $R^2-B(OR)_2$ )와 별도로 반응시켜 Ia-ena-A 및 Ia-ena-B를 모두 제공한다.

[0180]

당해 분야의 숙련가는 키랄 보조제를 화합물 IIa-A에 공유 결합시키는 대신에 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체 이성체 염을 형성시킬 수 있음을 알 것이다. 상기 분리된 부분입체 이성체 염의 중화는 IIa-A의 분리된 거울상 이성체를 제공한다. 적합한 키랄 보조제는 비제한적으로 아미노산 및 그의 유도체, (1S)-(+)-캄포르-10-설폰산, (1R)-(-)-캄포르-10-설폰산 등을 포함한다.

[0181] [반응식 7]



[0182]

[0183] 한편으로, 상기 거울상 이성체형으로 순수한 이성체 Ia-ena-A 및 Ia-ena-B를 개별적으로 상응하는 거울상 이성체형으로 순수한 IIa-A-ena-A 및 IIa-A-ena-B로부터 스즈키 커플링 반응을 통해 반응식 7에서와 같이 제조할 수 있다. 거울상 이성체형으로 순수한 IIa-A-ena-A 및 IIa-A-ena-B를 반응식 7에서와 같이 키랄 크로마토그래피에 의한 라세미 혼합물 IIa-A의 분리로부터 제조할 수 있다.

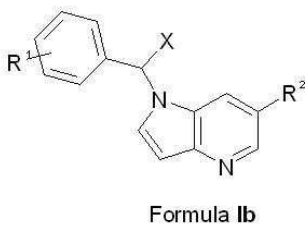
[0184] 크로마토그래피에 의한 IIa-A-ena-A 및 IIa-A-ena-B의 분리에 적합한 시스템은 비제한적으로 키랄 HPLC(고성능 액체 크로마토그래피) 시스템, 키랄 SFC(초임계 유체 크로마토그래피) 시스템 등일 수 있다. 분리 후에, IIa-A-ena-A 및 IIa-A-ena-B를 반응식 1에서와 같은 전형적인 스즈키 커플링 과정을 통해 개별적으로 적합한 보론산/에스터( $R^2-B(OR)_2$ )와 반응시켜 Ia-ena-A 및 Ia-ena-B를 모두 제공할 수 있다.

[0185] 숙련자에게 자명한 바와 같이, 상기 합성 경로/순서를 주어진 화합물의 제조에 원하는 대로 변경시킬 수 있다. 예를 들어 그룹  $R^2$ 를 반응식 1, 5 및 4와 유사한 조건 하에서 화합물 IVa-A 상에 놓을 수 있다. 생성 화합물을 반응식 3과 유사한 조건 하에서 적합한 벤즈알데하이드로 처리한 다음, 반응식 2와 유사한 메틸 그룹을 도입시킬 수 있다.

[0186] 숙련가는 반응식 1, 4 내지 7에 나타난 반응들을, 상기 나타난 메틸 그룹이 변수 X에 대해 정의된 범위 내에서 다른 알킬 또는 알콕시 그룹에 의해 치환된 화합물과 유사한 조건 하에서 수행할 수 있음을 알 것이다.

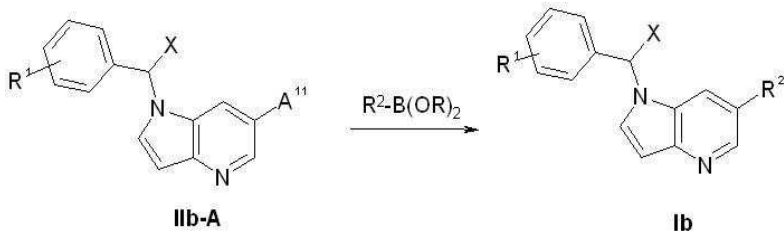
[0187] 화학식 Ib의 화합물{또한 4-아자인돌 또는 피롤로[3,2-b]피리딘으로서 공지됨}은 Y5 = N, 및 Y2, Y3, Y4 및 Y1 = CH인 화학식 I의 화합물이다. 이들 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 본 발명에서 하기에 논의된 반응식 및 당해 분야의 일반적인 기술에 따라 제조할 수 있다.

[0188] [화학식 Ib]



[0189]

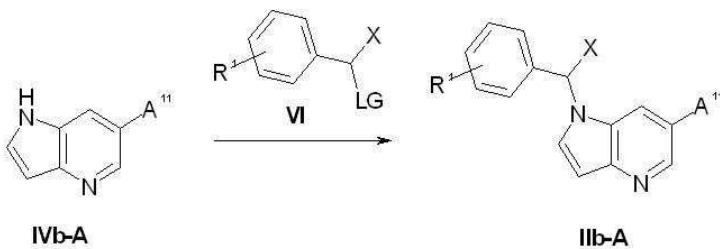
[0190] [반응식 8]



[0191]

[0192] 화학식 Ib의 화합물을 반응식 8에서와 같이 IIb-A로부터 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 앞서 정의한 바와 같고, X는 C<sub>1-3</sub>알킬이고, A<sup>11</sup>은 할로, 예를 들어 Cl, Br 또는 I, 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이고, B(OR)<sub>2</sub>는 적합한 보론산/에스터이다. 화학식 Ib의 화합물의 전형적인 제조에서, 화학식 IIb-A의 화합물을 전형적인 스텔 커플링 과정을 통해, 화학식 Ia의 화합물에 대해 개시한 바와 실질적으로 유사한 반응 조건을 적용시켜, 적합한 용매 중에서 적합한 보론산/에스터(R<sup>2</sup>-B(OR)<sub>2</sub>)와 반응시킨다. 당해 분야의 숙련가는 IIb-A로부터 화학식 Ib의 화합물을 제조하기 위해 또 다른 방법을 적용할 수도 있음을 알 것이다. 예를 들어, 화학식 IIb-A의 화합물을 전형적인 스틸 커플링 과정을 통해 적합한 용매 중에서 적합한 유기주석 시약 R<sup>2</sup>-SnBu<sub>3</sub>와 반응시킬 수 있다.

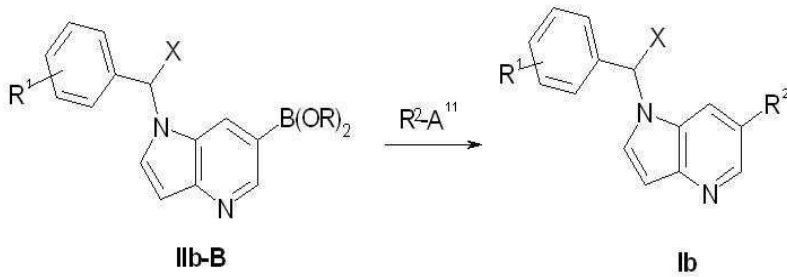
[0193] [반응식 9]



[0194]

[0195] 화학식 IIb-A의 화합물을 반응식 9에서와 같이 IVb-A로부터 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>1</sup>은 앞서 정의한 바와 같고, X는 C<sub>1-3</sub>알킬이고, A<sup>11</sup>은 할로, 예를 들어 Cl, Br 또는 I, 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이고, LG는 적합한 이탈 그룹, 예를 들어 할로, Cl, Br, 또는 I, 또는 적합한 설포네이트 에스터, 예를 들어 메실레이트, 토실레이트, 또는 트라이플레이트이다. 전형적인 제조에서, IVb-A를 적합한 반응 온도에서 적합한 염기의 존재 하에 적합한 용매 중에서 VI로 처리한다. 상기 공정에 사용하기에 적합한 용매는 비제한적으로 에테르, 예를 들어 THF, 글라임 등; DMF; DMSO; MeCN이다. 경우에 따라, 이들 용매의 혼합물을 사용하거나 용매를 사용하지 않을 수 있다. 바람직한 용매는 THF 및 DMF이다. 상기 공정에 사용하기에 적합한 염기는 비제한적으로 KOH, NaOH, LiOH, NaH, KOtBu, NaOtBu 및 NaHMDS 등을 포함한다. 바람직한 염기는 NaH이다. 상기 공정을 약 -78 내지 약 120 °C의 온도에서 수행할 수 있다. 바람직하게는, 상기 반응을 20 내지 약 60 °C에서 수행한다. 본 발명의 화합물을 생성시키기 위한 상기 공정을 바람직하게는 대략 대기압에서 수행하지만 보다 높거나 보다 낮은 압력을 사용할 수 있다. 실질적으로 동물량의 반응물을 사용하는 것이 바람직하지만 보다 높거나 보다 낮은 양을 사용할 수 있다.

[0196] [반응식 10]

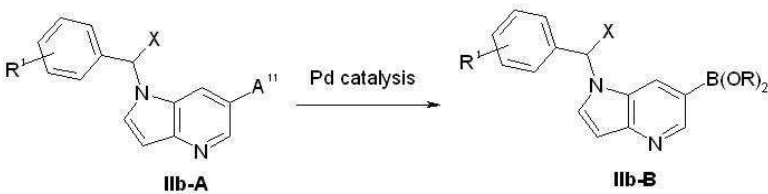


[0197]

[0198] 화학식 Ib의 화합물을 반응식 10에서와 같이 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 앞서 정의한 바와 같고, A<sup>11</sup>은 할로, 예를 들어 Cl, Br 또는 I, 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이고, B(OR)<sub>2</sub>는 적합한 보론산/에스터이다. 화합물 IIb-B를 전형적인 스즈키 커플링 과정을 통해 적합한 용매 중에서 적합한 커플링 상대(R<sup>2</sup>-A<sup>11</sup>)와 반응시킬 수 있다. 상기 공정에 사용하기에 적합한 용매는 비제한적으로 에테르, 예를 들어 THF, 글라임, 다이옥산, 다이메톡시에탄 등; DMF; DMSO; MeCN; 및 알콜, 예를 들어 MeOH, EtOH, 아이소프로판올, 트라이플루오로에탄올 등을 포함한다. 경우에 따라, 이들 용매의 혼합물을 사용할 수 있으나; 바람직한 용매 시스템은 다이메톡시에탄/물이다. 상기 공정을 약 0 내지 약 120 °C의 온도에서 수행할 수 있다. 바람직하게는, 상기 반응을 60 내지 100 °C에서 수행한다. 상기 공정을 바람직하게는 대략 대기압에서 수행하지만 보다 높거나 보다 낮은 압력을 사용할 수 있다. 실질적으로 동물량의 반응물을 사용하는 것이 바람직하지만 경우에 따라 보다 높거나 보다 낮은 양을 사용할 수 있다.

[0199] 당해 분야의 숙련가는 R<sup>2</sup>-A<sup>11</sup>로부터, 예를 들어 전형적인 스틸 커플링 과정을 통해 화학식 Ib의 화합물을 제조하기 위해 또 다른 방법을 적용할 수도 있음을 알 것이다.

[0200] [반응식 11]



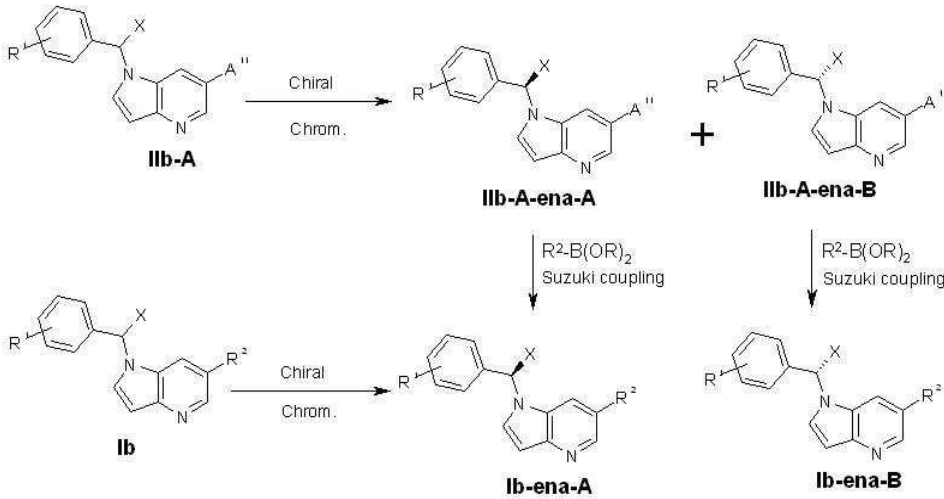
[0201]

[0202] 화학식 IIb-B의 화합물을 반응식 11에서와 같이 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>1</sup>은 앞서 정의한 바와 같고, A<sup>11</sup>은 할로, 예를 들어 Cl, Br 또는 I, 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이고, B(OR)<sub>2</sub>는 적합한 보론산/에스터이다. 전형적인 제조에서, 화학식 IIb-A의 화합물을 팔라듐 촉매화 하에서 적합한 용매 중에서 적합한 커플링 상대(비스(피나콜레이토)다이보론 또는 피나콜보란)와 반응시킨다. 상기 공정에 사용하기에 적합한 용매는 비제한적으로 에테르, 예를 들어 THF, 글라임, 다이옥산, 다이메톡시에탄 등; DMF; DMSO; MeCN; 및 알콜, 예를 들어 MeOH, EtOH, 아이소프로판올, 트라이플루오로에탄올 등을 포함한다. 경우에 따라, 이들 용매의 혼합물을 사용할 수 있으나; 바람직한 용매는 다이옥산 또는 DMSO이다. 상기 공정을 약 0 내지 약 120 °C의 온도에서 수행할 수 있다. 바람직하게는, 상기 반응을 60 내지 약 100 °C에서 수행한다. 상기 공정을 바람직하게는 대략 대기압에서 수행하지만 보다 높거나 보다 낮은 압력을 사용할 수 있다. 실질적으로 동물량의 반응물을 사용하는 것이 바람직하지만 경우에 따라 보다 높거나 보다 낮은 양을 사용할 수 있다.

[0203] 당해 분야의 숙련가는 화학식 IIb-B의 화합물을 제조하기 위해 또 다른 방법을 적용할 수도 있음을 알 것이다. 예를 들어, 할로젠-금속 교환(예를 들어, 할로젠-리튬 교환) 및 보릴화 시약, 예를 들어 트라이-아이소프로필보레이트에 의한 급냉을 통해.

[0204] 숙련가에게 자명한 바와 같이, 상기 합성 경로/순서를 주어진 화합물의 제조에 원하는 대로 변경시킬 수 있다. 예를 들어 그룹 R<sup>2</sup>를 반응식 8, 10 및 11과 유사한 조건 하에서 화합물 IVb-A 상에 놓을 수 있다.

[0205] [반응식 12]

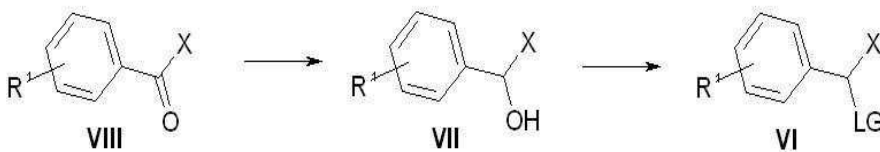


[0206]

[0207] 화학식 Ib의 화합물은 4-아자인돌 코어를 X, 및 R1으로 치환된 페닐 고리를 연결하는 탄소 원자에서 키랄 중심을 갖는다. 거울상 이성체형으로 순수한 Iib-A-ena-A 및 Iib-A-ena-B를 반응식 12에서와 같이 거울상 이성체형으로 순수한 정지 상으로 크로마토그래피에 의해 라세미 혼합물 Iib-A의 분리에 의해 제조할 수 있다. 유사하게, 거울상 이성체형으로 순수한 Ib-A-ena-A 및 Ib-A-ena-B를 라세미 혼합물 Ib의 분리에 의해 제조할 수 있다. 라세미 Iib 또는 Ib의 분리에 적합한 크로마토그래피 시스템은 비제한적으로 키랄 HPLC(고성능 액체 크로마토그래피) 시스템, 키랄 SFC(초임계 유체 크로마토그래피) 시스템 등을 포함한다.

[0208] 당해 분야의 숙련가는 상기 거울상 이성체를 크로마토그래피 수단에 의해 분리하는 대신에 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체 이성체 염을 형성시킬 수 있음을 알 것이다. 상기 분리된 부분입체 이성체 염의 중화는 Iib 또는 Ib의 분리된 거울상 이성체를 제공한다. 적합한 키랄 보조제는 비제한적으로 아미노산 및 그의 유도체, (1S)-(+)-캄포르-10-설폰산, (1R)-(-)-캄포르-10-설폰산 등을 포함한다.

[0209] [반응식 13]

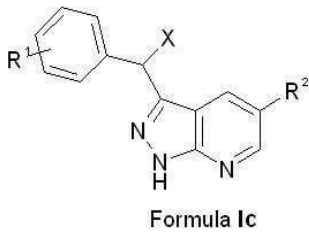


[0210]

[0211] 한편으로, 상기 거울상 이성체형으로 풍부한/순수한 Iib-A-ena-A 및 Iib-A-ena-B를 반응식 9에 나타낸 반응에 대한 거울상 이성체형으로 순수한 VI를 사용하여 수득할 수 있다. 화학식 VI의 화합물을 환원에 의해 케톤 VIII로부터 반응식 13에 나타낸 바와 같이 수득하여 알콜 VII를 제공하고, 이어서 이를 숙련가에게 공지된 전형적인 조건 하에서 VI로 전환시킨다. 라세미 화합물 VII 및 VI를 상술한 크로마토그래피 방법에 의해 이들의 거울상 이성체로 분리시킬 수도 있다. 한편으로, 거울상 이성체형으로 풍부한 VII를 거울상으로 순수한 환원제를 사용함으로써 VIII로부터 직접 수득할 수도 있다. VII의 효소 분해를 또한 사용하여, VII를 그의 아세테이트 에스터로 전환시키고 다른 것에 대해 우선적으로 하나의 거울상 이성체를 가수분해하기에 적합한 효소를 사용함으로써 거울상 이성체형으로 풍부한 VII를 수득할 수 있다.

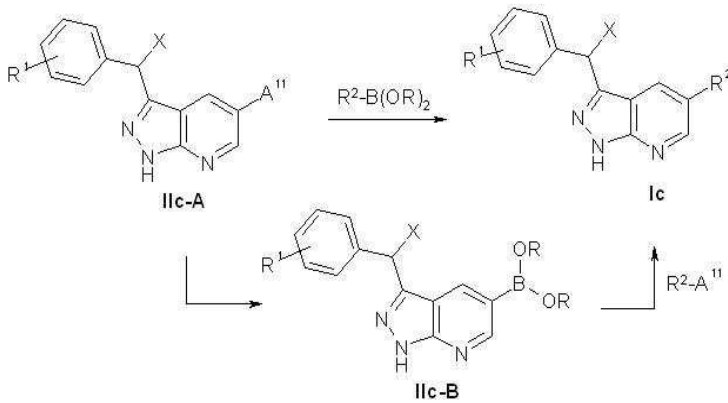
[0212] 화학식 Ic의 화합물{또한 피라졸로[3,4-b]피리딘으로서 공지됨}은 Y4 = N, Y3 = NH, Y5 = C, 및 Y2, Y1 = CH인 화학식 I의 화합물이다. 이들 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 본 발명에서 하기에 논의된 반응식 및 당해 분야의 일반적인 기술에 따라 제조할 수 있다.

[0213] [화학식 Ic]



[0214]

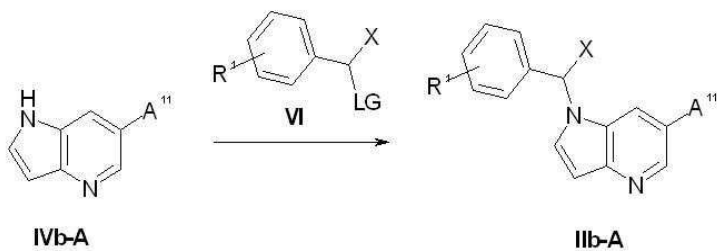
[0215] [반응식 14]



[0216]

[0217] 화학식 Ic의 화합물을 반응식 14에서와 같이 IIC-A로부터 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 앞서 정의한 바와 같고, X는 C<sub>1-3</sub>알킬이고, A<sup>11</sup>은 할로, 예를 들어 Cl, Br 또는 I, 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이고, B(OR)<sub>2</sub>는 적합한 보론산/에스터이다. 화학식 Ic의 화합물의 전형적인 제조에서, 화학식 IIC-A의 화합물을 전형적인 스킵 커플링 과정을 통해, 화학식 Ia의 화합물에 대해 개시한 바와 실질적으로 유사한 반응 조건을 적용시켜, 적합한 용매 중에서 적합한 보론산/에스터(R<sup>2</sup>-B(OR)<sub>2</sub>)와 반응시킨다. 당해 분야의 숙련가는 IIC-A로부터 화학식 Ic의 화합물을 제조하기 위해 또 다른 방법을 적용할 수도 있음을 알 것이다. 예를 들어, IIC-A의 화합물을 전형적인 스틸 커플링 과정을 통해 적합한 용매 중에서 적합한 유기주석 시약 R<sup>2</sup>-SnBu<sub>3</sub> 등과 반응시킬 수 있다. 한편으로, 화학식 IIC-A의 화합물을 먼저 화학식 IIC-B의 보론산/에스터로 전환시킨 다음 전형적인 스킵 커플링 과정을 통해, 반응식 4 및 5에서 화학식 Ia의 화합물에 대해 개시한 바와 실질적으로 유사한 반응 조건을 적용시켜, R<sup>2</sup>-A<sup>11</sup>과 반응시킬 수 있다. 당해 분야의 숙련가는, 예를 들어 전형적인 스틸 커플링 과정을 통해, R<sup>2</sup>-A<sup>11</sup>로부터 화학식 Ic의 화합물을 제조하기 위해 또 다른 방법을 적용할 수도 있음을 알 것이다.

[0218] [반응식 15]

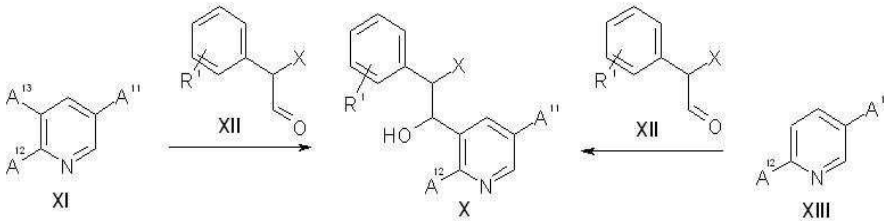


[0219]

[0220] 화학식 IIC-A의 화합물을 반응식 15에서와 같이 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>1</sup>은 앞서 정의한 바와 같고, X는 C<sub>1-3</sub>알킬이고, A<sup>11</sup>은 할로, 예를 들어 Cl, Br 또는 I이고, A<sup>12</sup>는 F 또는 Cl이다. 화학식 IX의 화합물 중의 2차 알콜을, 예를 들어 금속-계 산화제, 예를 들어 피리디늄 클로로크로메이트 또는 황-계 산화제를 사용하는 다양

한 방법에 의해, 예를 들어 스베른(Swern) 반응에서 숙련자에게 공지된 조건 하에서 산화시킬 수 있다. 화학식 IX의 화합물과 하이드라진과의 반응은 화학식 IIc-A의 화합물을 제공한다. 상기 반응을 무수 하이드라진 또는 하이드라진 하이드레이트를 사용하여 수행할 수 있다. 상기 반응에 전형적인 용매는 알콜 용매, 예를 들어 에탄올 또는 아이소프로판올을 포함하지만, 다른 용매들도 사용할 수 있다. 상기 반응을 약 0 내지 약 140 °C의 온도에서 수행할 수 있다. 바람직하게는, 상기 반응을 상기 용매의 환류 온도 부근에서 수행한다. 상기 반응을 밀폐된 용기에서 수행하는 경우 보다 높은 온도를 사용할 수 있다.

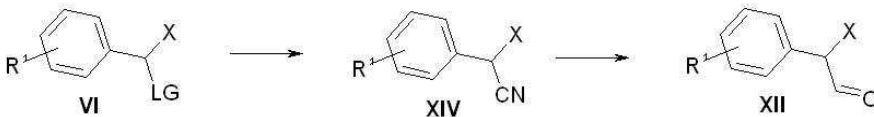
[0221] [반응식 16]



[0222]

[0223] 화학식 X의 화합물을 반응식 16에서와 같이 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>1</sup>은 앞서 정의한 바와 같고, X는 C<sub>1-3</sub>알킬이고, A<sup>11</sup>은 할로, 예를 들어 Cl, Br 또는 I이고, A<sup>12</sup>는 F 또는 Cl이고, A<sup>13</sup>은 Br 또는 I이다. 유기리튬 또는 -마그네슘 시약을 사용한 XI에서의 A<sup>13</sup>의 선택적인 할로젠-금속 교환은 알데하이드 XII와 반응하는 음이온을 생성시킨다. 바람직한 시약 XI는 5-브로모-2-클로로-3-요오도피리딘이고, 할로젠-금속 교환을 약 -50 °C에서 THF 중의 iPrMgCl로 수행한다. 또 다른 적합한 시약 XI는 3-브로모-2,5-다이클로로피리딘이고, 할로젠-금속 교환을 약 -70 °C에서 nBuLi로 수행한다. 한편으로, 상기 음이온을, C3에서 XIII의 양성자 제거에 의해 생성시킬 수 있으며, 이어서 이를 동일한 알데하이드 XII와 반응시켜 화학식 X의 화합물을 제공한다. 바람직한 시약 XIII은 5-브로모-2-플루오로피리딘이며, 상기 양성자 제거를 약 -75 °C에서 THF 중의 LDA로 수행할 수 있다.

[0224] [화학식 17]



[0225]

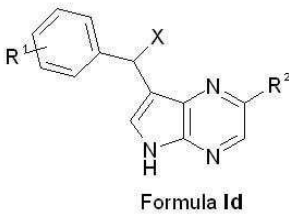
[0226] 화학식 XII의 화합물을 반응식 17에 나타낸 바와 같이 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>1</sup>은 앞서 정의한 바와 같고, X는 C<sub>1-3</sub>알킬이고, LG는 적합한 이탈 그룹, 예를 들어 할로 Cl, Br 또는 I, 또는 적합한 설포네이트 에스터, 예를 들어 메실레이트, 토실레이트 또는 트라이플레이트이다. 화학식 VI의 화합물에서 이탈 그룹 LG를 시아나이드로 치환시켜 화합물 XIV를 수득할 수도 있다. 적합한 반응 조건은 비제한적으로 약 60 내지 90 °C에서 DMF 중의 NaCN과 함께 VI를 가열함을 포함한다. 이어서 상기 나이트릴 그룹을 환원시켜 알데하이드 XII를 제공한다. 적합한 반응 조건은 비제한적으로 약 0 내지 60 °C에서 톨루엔 중의 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드와 IX를 반응시킴을 포함한다. 상기 R<sup>1</sup> 치환체에 따라, 숙련가는 다른 반응 조건들이 더 적합할 수 있는지의 여부를 결정할 것이다.

[0227] 화학식 Ic의 화합물은 X를 갖는 피라졸로피리딘 코어와 R1으로 치환된 페닐 고리를 연결하는 탄소 원자에서 키랄 중심을 갖는다. 거울상 이성체형으로 순수한 화합물 Ic 및 IIc를, 반응식 12에서 화학식 Ib 및 IIb의 화합물에 대해 개시한 바와 같이 거울상 이성체형으로 순수한 고정상 상에서 크로마토그래피에 의한 상기 라세미 혼합물의 분리의 의해 제조할 수 있다. 한편으로, 화학식 Ic 및 IIc의 화합물을 키랄 보조제와 반응시켜 부분입체 이성체를 제공할 수 있으며, 이는 화학식 IIa의 화합물에 대해 반응식 6에 개시한 바와 같이 크로마토그래피에 이어서 키랄 보조제의 제거에 의해 분리된다. 더욱 또한 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체 이성체 염을 형성시킬 수도 있다. 상기 분리된 부분입체 이성체 염의 중화는 IIc 또는 Ic의 분리된 거울상 이성체를 제공한다.

[0228] 화학식 Id의 화합물(또한 피롤로[2,3-b]피라진으로서 공지됨)은 Y3 = NH, Y5 = C, Y1 = N 및 Y2, Y4 = CH인 화학식 I의 화합물이다. 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 화학식 Ia의 화합물에 대해 논의된

반응식 1 내지 7 및 당해 분야의 일반적인 기술에 따라 제조할 수 있다.

[0229] [화학식 Id]

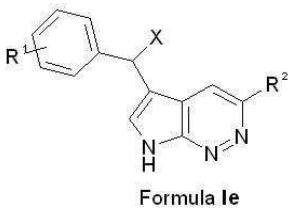


[0230]

화학식 Id의 화합물은 X를 갖는 피롤로피라진 코어와 R<sup>1</sup>으로 치환된 페닐 고리를 연결하는 탄소 원자에서 키랄 중심을 갖는다. 거울상 이성체형으로 순수한 화합물 Id를 화학식 Ia의 화합물에 대해 논의된 방법 및 당해 분야의 일반적인 기술에 의해 제조할 수 있다.

[0232] 화학식 Ie의 화합물(또한 피롤로[2,3-b]피리다진으로서 공지됨)은 Y<sub>3</sub> = NH, Y<sub>5</sub> = C, Y<sub>2</sub> = N 및 Y<sub>4</sub> & Y<sub>1</sub> = CH인 화학식 I의 화합물이다. 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 하기 논의된 반응식들 및 당해 분야의 일반적인 기술에 따라 제조할 수 있다.

[0233] [화학식 Ie]



[0234]

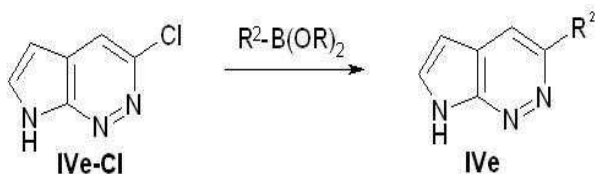
[0235] [반응식 18]



[0236]

[0237] X = C<sub>1-3</sub>알킬인 화학식 Ie의 화합물을 반응식 18에서와 같이 IVe로부터 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 앞서 정의한 바와 같다. 전형적인 제조에서, IVe를 벤즈알데하이드 V로 처리하여 화학식 IIIe의 화합물을 제공하고, 이어서 이를 루이스산의 존재 하에서 알킬 운반 시약과 반응시켜 화합물 Ie를 제공한다. 전형적인 반응 조건은 화학식 Ia의 화합물에 대해 반응식 2 및 3에 개시한 바와 유사하나, 단 상기 벤즈알데하이드 V와의 반응은 보다 높은 온도, 바람직하게는 100 내지 약 120 °C를 요한다. 알콜을 용매로서 사용하는 경우, 화학식 IIIe 화합물의 동족체(여기에서 하이드록실 그룹이 알콕시 그룹으로 치환된다)를 또한 수득할 수 있다. 예를 들어, 용매로서 MeOH를 사용하는 경우 메톡시 동족체를 수득할 수 있다.

[0238] [반응식 19]



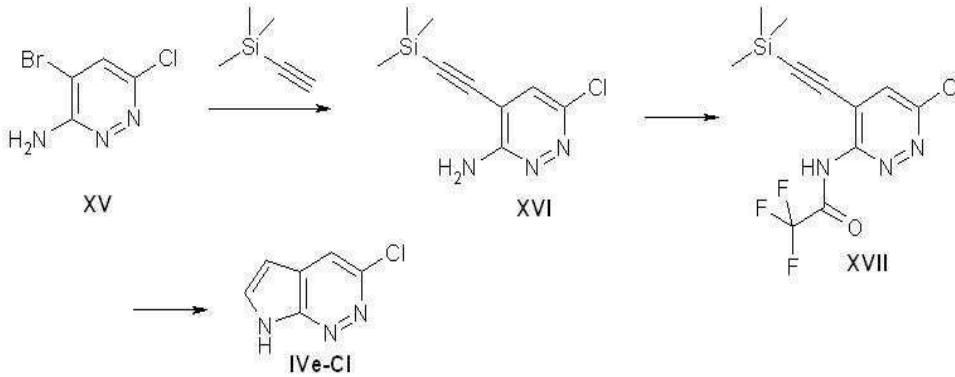
[0239]

[0240] 화학식 IVe의 화합물을 반응식 19에서와 같이 IVe-Cl로부터 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>2</sup>는 앞서 정의한 바와



같은  $B(OR)_2$ 는 적합한 보론산/에스터이다. 화학식 IVe 화합물의 전형적인 제조에서, 화학식 IVe-Cl의 화합물을 전형적인 스즈키 커플링 과정을 통해, 화학식 Ia의 화합물에 대해 개시한 바와 실질적으로 유사한 반응 조건을 적용하여, 적합한 용매 중에서 적합한 보론산/에스터  $[R^2-B(OR)_2]$ 과 반응시킨다. 당해 분야의 숙련가는 또 다른 방법을 IVe-Cl로부터 화학식 IVe의 화합물을 제조하기 위해 적용할 수 있음을 알 것이다. 예를 들어, 화학식 IVe-Cl의 화합물을 전형적인 스틸 커플링 과정을 통해 적합한 용매 중에서 적합한 유기주석 시약  $R^2-SnBu_3$  등과 반응시킬 수 있다.

[0241] [반응식 20]

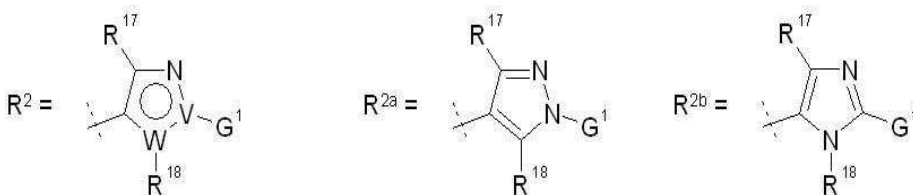


[0242]

[0243] 화학식 IVe-Cl의 화합물을 공지된 4-브로모-6-클로로-피리다진-3-일아민(화합물 XV)으로부터 출발하여, 반응식 20에서와 같이 제조할 수 있다. 팔라듐 촉매 및 CuI를 사용하여 XV와 TMS-아세틸렌을 소노가스히라(Sonogashira) 커플링시킨 다음 트라이플루오로아세트산 무수물로 아실화시켜 화합물 XVII를 제공하고, 이를 후속적으로 N-메틸피롤리돈 중의 CuI와 함께 가열하여 환화시킨다.

[0244] 화학식 Ie의 화합물은 X를 갖는 피롤로피리다진 코어와 R1으로 치환된 페닐 고리를 연결하는 탄소 원자에서 키랄 중심을 갖는다. 거울상 이성체형으로 순수한 화합물 Ie를 화학식 Ia의 화합물에 대해 논의된 방법 및 당해 분야의 일반적인 기술에 의해 제조할 수 있다.

[0245] 본 발명 화합물의 제조를 위해 상술한 용도를 갖는 구성 블록  $R^2-A^{11}$  및  $R^2-B(OR)_2$ 을 하기와 같이 제조할 수 있다.



[0246]

[0247]  $R^{2a} = R^2$  (여기에서 W-V = C-N);  $R^{2b} = R^2$  (여기에서 W-V = N-C).

[0248] [반응식 21]

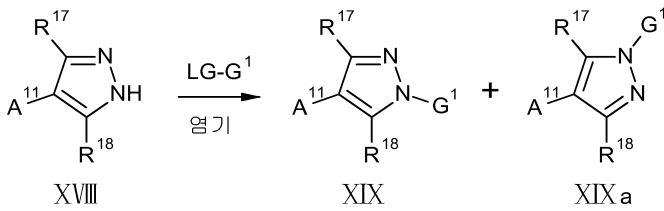


[0249]

[0250] 구성 블록  $R^2-B(OR)_2$ 을 구성 블록  $R^2-A^{11}$ 로부터 반응식 21에서와 같이 제조할 수 있으며, 여기에서  $R^2$ 는 앞서 정의한 바와 같고,  $A^{11}$ 은 할로, 예를 들어 Cl, Br, 또는 I, 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이고,  $B(OR)_2$ 은 적합한 보론산/에스터이다. 상기 전환을 반응식 4, 11 및 14에서 상술한 바와 유사한 조건 하에서 팔라듐 촉매에 의해 수행할 수 있다. 화합물  $R^2-A^{11}$ (여기에서  $A^{11}$ 은 Br 또는 I이다)에 대한 또 다른 경로는 유기리튬 또는 -마그네슘 시약에 의한 할로젠-금속 교환에 이어서 붕소 시약과의 반응으로 이루어진다.  $A^{11} = I$ 인 경우 적합한 시

약은 비제한적으로 유기마그네슘 시약으로서  $i\text{PrMgCl}$ ,  $i\text{PrMgBr}$ , 또는  $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ , 및 붕소 시약으로서  $\text{MeOB}$  (피나콜) 또는  $\text{B}(\text{OMe})_3$ 을 포함한다.  $\text{A}^{11} = \text{Br}$ 인 경우 적합한 시약은 비제한적으로 유기리튬 시약으로서  $n\text{BuLi}$ , 및 붕소 시약으로서  $\text{MeOB}$ (피나콜) 또는  $\text{B}(\text{OMe})_3$ 을 포함한다.

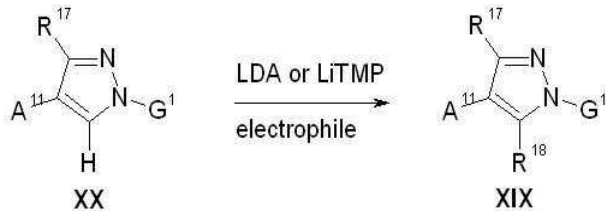
[0251] [반응식 22]



[0252]

[0253] 반응식 22에 나타낸 바와 같이,  $\text{R}^{2a}$ 를 함유하는 구성 블록을, 질소 원자 상에서 비치환된 피라졸 XVIII을 알킬화제  $\text{LG-G}^1$ (여기에서 LG는 이탈 그룹, 예를 들어 할로 Cl, Br 및 I, 또는 설포네이트 에스터, 예를 들어 토실레이트, 메실레이트 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이다)로 알킬화시킴으로써 제조할 수 있다.  $\text{A}^{11}$ 은 할로, 예를 들어 Cl, Br 또는 I이다.  $\text{R}^{17}$ 이  $\text{R}^{18}$ 이 아닌 경우, 상기 피라졸의 2 개의 질소 원자 중 어느 하나의 알킬화로부터 생성되는 구조 이성체들의 혼합물이 형성될 수 있다. 상기 반응을 또한  $\text{A}^{11}$  대신에 적합한 보론산/에스터  $\text{B}(\text{OR})_2$ 을 갖는 피라졸로 수행할 수도 있다.

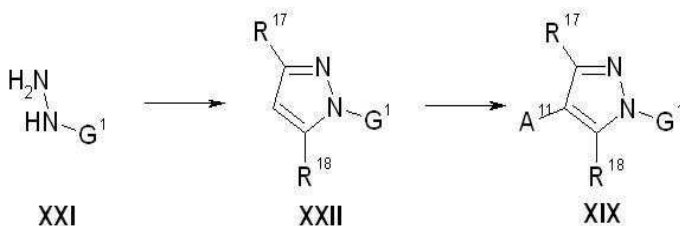
[0254] [반응식 23]



[0255]

[0256] 반응식 23에 나타낸 바와 같이, C5에서 치환되지 않은, 즉  $\text{R}^{18} = \text{H}$ 인 화학식 XX의  $\text{R}^2$  함유 구성 블록을, THF와 같은 용매 중에서 LDA 또는 LiTMP와 같은 강 염기로 양성자 제거한 다음 적합한 친전자체와 반응시켜 C5에서 선택적으로 작용화할 수 있다. 친전자체 및 생성되는 치환체  $\text{R}^{18}$ 의 예는 비제한적으로 메틸 요오다이드( $\text{R}^{18} = \text{메틸}$ ), 에틸 요오다이드( $\text{R}^{18} = \text{에틸}$ ),  $\text{C}_2\text{Cl}_6$ ( $\text{R}^{18} = \text{Cl}$ ), N-플루오로벤젠설포니미드( $\text{R}^{18} = \text{F}$ ), DMF( $\text{R}^{18} = \text{CHO}$ ),  $\text{CO}_2(\text{R}^{18} = \text{CO}_2\text{H})$ 를 포함한다. 상기 반응을 또한  $\text{A}^{11}$  대신에 적합한 보론산/에스터  $\text{B}(\text{OR})_2$ 을 갖는 피라졸로 수행할 수 있다.

[0257] [반응식 24]

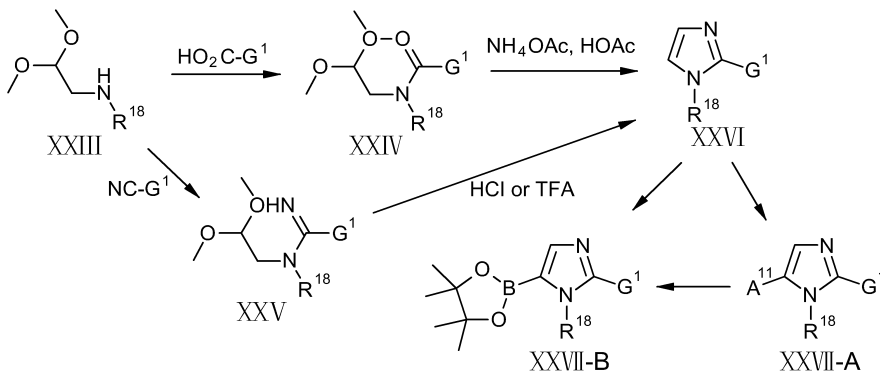


[0258]

[0259] 반응식 24에 나타낸 바와 같이, 화학식 XIX의  $\text{R}^{2a}$  함유 구성 블록 중의 피라졸 고리를 또한, 하이드라진 유도체  $\text{H}_2\text{N-NH-G}^1$ 과 1,3-다이카보닐 유형 시약과의 축합에 이어서 할로겐화제와의 반응으로  $\text{A}^{11}$ 을 도입시킴으로써 드 노보 합성할 수 있다. 할로겐화제의 예는 비제한적으로 피리디늄 퍼브로마이드 또는 NBS( $\text{A}^{11} = \text{Br}$ 인 경우), NIS

또는  $\text{ICl}(\text{A}^{11} = \text{I}$ 인 경우), 또는  $\text{NCS}(\text{A}^{11} = \text{Cl}$ 인 경우)를 포함한다.

[0260] [반응식 25]

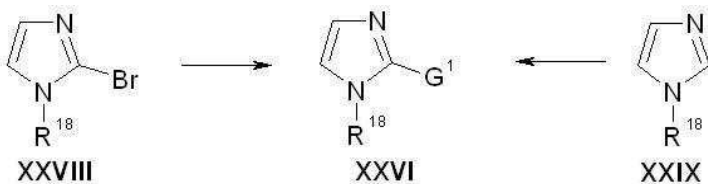


[0261]

[0262]  $\text{R}^{2b}$ 를 함유하는 화학식 XXVII-A/-B의 구성 블록에서 이미다졸 고리(여기에서  $\text{R}^{18}$ 은 H, 지방족 또는 사이클로알킬이다)를 반응식 25에서와 같이 드 노보 합성할 수 있다. 카복실산  $\text{HO}_2\text{C-G}^1$ 을 아미드 형성에 전형적인 조건 하에서(예를 들어 EDCI + HOBt, 혼합된 무수물, TBTU) 아미노아세트알데하이드 아세트알 XXIII와 반응시켜 아미드를 제공하며, 상기 화합물은 아세트산 중에서  $\text{NH}_4\text{OAc}$ 와 함께 가열 시 환화되어 이미다졸 고리를 형성하여, 화학식 XXVI의 화합물을 제공한다. 상기 아미노아세트알데하이드 아세트알 XXIII에서  $\text{R}^{18}$ 은 H, 지방족 또는 사이클로알킬일 수 있으며; XXIII에서  $\text{R}^{18} = \text{H}$ 인 경우,  $\text{R}^{18}\text{-LG}$ (여기에서 LG는 이탈 그룹, 예를 들어 Cl, Br, I, 메실레이트, 토실레이트 또는 트라이플레이트이다)로 XXVI를 알킬화하여  $\text{R}^{18} \neq \text{H}$ 를 도입하는 것이 편리하다. XXVI로의 또 다른 경로에서, 상기 아미노아세트알데하이드 아세트알 XXIII를 용매 없이  $\text{CuCl}$ 의 존재 하에서 나이트릴과 반응시켜 화학식 XXV의 아미드를 수득하고, 이를 알콜 용매, 예를 들어 메탄올 또는 에탄올 중에서 HCl 또는 TFA로 환화시켜 화학식 XXVI의 이미다졸을 제공할 수 있다(문헌[Tetrahedron Letters 2005, 46, 8369-8372]에 개시된 바와 같이). 상기 이미다졸 XXVI를 용매, 예를 들어 THF, EtOAc, DCM, DMF 등에서 적합한 할로겐화제, 예를 들어  $\text{NBS}(\text{A}^{11} = \text{Br}$ 인 경우), NIS 또는  $\text{ICl}(\text{A}^{11} = \text{I}$ 인 경우), 또는  $\text{NCS}(\text{A}^{11} = \text{Cl}$ 인 경우)로 C5에서 할로겐화시켜 화학식 XXVII-A의 화합물을 제공할 수 있다. 상기 화합물을 또한 이리듐 착체 및 2,2'-바이피리딘으로 이루어진 촉매의 존재 하에서 피나콜보란 또는 비스(피나콜레이트)다이보론으로 C5에서 보틸화시켜 화학식 XXVII-B의 화합물을 제공할 수 있다. 바람직한 촉매는  $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$  및 2,2'-다이-3급-부틸-바이피리딘을 포함한다.

[0263]  $\text{R}^{2b}$ 를 함유하는 구성 블록(여기에서  $\text{R}^{17} \neq \text{H}$  및  $\text{R}^{18}$ 은 H, 지방족 또는 사이클로알킬이다)을 동일한 경로에 따라, 그러나 아세트알 탄소 원자가  $\text{R}^{17}$ 로 치환된 아세트알 XXIII의 동족체로부터 출발하여 제조할 수 있다. 한편으로, 이미다졸 XXVI를 >2 당량의 할로겐화제를 사용하여 C4 및 C5에서 할로겐화할 수 있으며, 이미다졸 XXVII-A를 또한 C4에서 할로겐화하여  $\text{R}^{17} = \text{할로젠}$ 인 화합물을 생성시킬 수 있다. C5 대 C4에서의 할로겐의 상이한 반응성으로 인해, 각각의 위치를 선택적으로 변경시켜,  $\text{R}^{17} = \text{할로}$ 의 상기 정의한 바와 같은 다른 작용기로의 전환을 허용할 수 있다.

[0264] [반응식 26]



[0265]

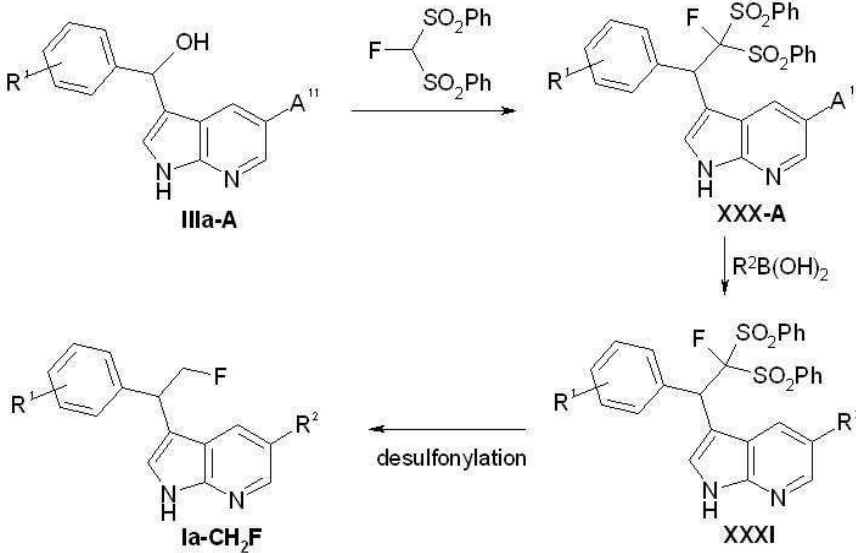
[0266] 화학식 XXVI의 이미다졸을 또한  $\text{G}^1$  치환체에 따라 다양한 방법에 의해 반응식 26에 나타난 바와 같이 2-브로모 이미다졸 XXVIII 또는 이미다졸 XXIX로부터 제조할 수 있다. 예를 들어, XXVIII에서 Br을 친핵체에 의해 치환

하거나 또는 전이금속-촉매화된 반응에서 반응시킬 수도 있다. 브롬-리튬 교환은 친전자체와 반응할 수 있는 음이온을 생성시키며; 같은 음이온을 또한 LDA, LiTMP 또는 BuLi와 같은 강 염기로 XXIX의 양성자를 제거하여 수득할 수 있다.

[0267] 상기 피라졸 및 이미다졸 고리의 작용화 및 형성에 대한 추가의 방법들을 일반적인 문헌, 예를 들어 [Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Volume 3(Pergamon)]에서 찾을 수 있다.

[0268] R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> 및 G<sup>1</sup> 중에 존재하는 작용기들을 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법 및 일반적인 문헌[R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations]에 의해 추가로 변경시킬 수도 있다.

[0269] [반응식 27]



[0270]

[0271] X = CH<sub>2</sub>F인 화학식 Ia의 화합물을 반응식 27에 나타난 바와 같이 제조할 수 있으며, 여기에서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 앞서 정의한 바와 같고 A<sup>11</sup>은 할로, 예를 들어 Cl, Br 또는 I, 또는 트라이플루오로메탄설포네이트이다. 화학식 XXX-A의 화합물의 전형적인 제조에서, 화학식 IIIa-A의 화합물, 또는 화학식 IIIa-A 화합물의 동족체(여기에서 하이드록실 그룹이 알콕시 그룹으로 치환된다)를 먼저 THF와 같은 적합한 용매 또는 DCM 또는 DCE와 같은 염소화된 용매 중에서 염화 티오닐과 반응시킨 다음 증발 건조시킨다. 이어서 잔사를 THF와 같은 용매에 재용해시키고, 리튬화된 1-(플루오로(페닐설포닐)메틸설포닐)벤젠의 용액을 -78 °C에서 가한 다음 주변 온도로 가온하여 XXX-A를 제공한다. 화학식 XXXI 화합물의 전형적인 제조에서, 화학식 XXX-A의 화합물을 반응식 1에 개시된 바와 유사한 조건 하에서 적합한 보론산/에스터(R<sup>2</sup>-B(OR)<sub>2</sub>)와 반응시킨다. 당해 분야의 숙련가는 XXX-A로부터 화학식 XXXI의 화합물의 제조에 또 다른 방법들을 적용할 수 있음을 알 것이다. 예를 들어 화학식 XXX-A의 화합물을 전형적인 스틸 커플링 과정을 통해 적합한 용매 중에서 적합한 유기주석 시약 R<sup>2</sup>-SnBu<sub>3</sub> 등과 반응시킬 수 있다. 화학식 XXXI의 화합물을 시약, 예를 들어 비제한적으로 완충된 알콜 용액 중의 나트륨 아말감 또는 메탄올 중의 마그네슘으로 탈설포닐화시켜 화학식 Ia-CH<sub>2</sub>F(= X = CH<sub>2</sub>F인 화학식 Ia)의 화합물을 제공할 수 있다. 상기 나트륨 아말감에 의한 탈설포닐화에 바람직한 반응 조건은 나트륨 함량에 따라 다를 것이며; 예를 들어 20% 나트륨 아말감은 상기 반응을 -60 내지 -78 °C에서 수행할 수 있게 하는 반면 5% 나트륨 아말감은 보다 높은 온도, 예를 들어 -20 °C 내지 주변 온도를 요할 수 있다. 치환체 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>의 성질에 따라, 상기 조건들을 부 생성물의 형성, 예를 들어 비제한적으로 R<sup>1</sup> 또는 R<sup>2</sup> 중에 존재하는 임의의 할로 원자의 환원을 방지하도록 변경시킬 필요가 있을 수도 있다. 상기 탈설포닐화에 적합한 용매는 비제한적으로 알콜, 예를 들어 MeOH, EtOH 또는 아이소프로판올을 포함한다. 적합한 완충제 염은 비제한적으로 이나트륨 수소 포스페이트, 나트륨 이수소 포스페이트, 상응하는 칼륨염, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0272] 1-(플루오로(페닐-설포닐)메틸설포닐)벤젠 이외의 친핵성 CH<sub>2</sub>F 그룹의 합성 등가물들, 예를 들어 2-플루오로-1,3-벤조다이티올-1,1,3,3-테트록사이드를 여기에서 사용할 수도 있다(문헌[Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49,

1642-1647]).

[0273] 화학식 Ia-CH<sub>2</sub>F의 라세미 화합물을 반응식 6 및 7에 상기 개략된 방법들 중 어느 하나 및 당해 분야의 숙련가에게 공지된 다른 방법들에 의해 거울상 이성체로 분리시킬 수도 있다.

[0274] 숙련가에게 자명한 바와 같이, 합성 경로/순서를 주어진 화합물의 제조에 바람직한 대로 변경시킬 수 있다.

[0275] 제조 및 중간체

[0276] 달리 나타내지 않는 한, 모든 물질/시약을 상업적인 공급처로부터 취득하였으며 추가로 정제하지 않고 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR(300 또는 400 MHz) 및 <sup>13</sup>C NMR(100.6 또는 75 MHz) 스펙트럼을 내부 표준으로서 테트라메틸실란 또는 잔류 용매 피크를 사용하여 주변 온도에서 브루커(Bruker) 또는 배리안(Varian) 장치상에서 기록하였다. 라인 위치 또는 다중도를 ppm(δ)으로 제공하고 결합 상수(J)를 절대 값(헤르츠(Hz))으로 제공한다. <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에서의 다중도를 하기와 같이 약기한다: s(단일선), d(이중선), t(삼중선), q(사중선), quint(오중선), m(다중선), m<sub>c</sub>(중양에 모인 다중선), br 또는 broad(확장된), AA'BB'. <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼에서 신호 다중도를 DEPT135 펄스 시퀀스를 사용하여 측정하였으며 하기와 같이 약기한다: +(CH 또는 CH<sub>3</sub>), -(CH<sub>2</sub>), C<sub>quart</sub>(C). 반응을 실리카젤 60 F<sub>254</sub>(0.2 mm) 예비코팅된 알루미늄 호일 상에서 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 모니터하고 UV 광을 사용하여 가시화하였다. 플래시 크로마토그래피를 실리카젤(400 내지 230 메쉬)로 수행하였다. 예비 TLC를 500 또는 1000 μm의 두께를 갖는 왓만(Whatman) LK6F 실리카젤 60 Å 크기 20 x 20 cm 플레이트 상에서 수행하였다. 하이드로매트릭스(Hydromatrix)(규조토)를 배리안으로부터 구입하였다. 화합물의 질량-지시된 HPLC 정제를 하기로 구성된 워터스 시스템상에서 수행하였다: 2525 2원 구매 모듈, 2767 샘플 매니저, 600 조절기, 2996 광다이오드 배열 검출기, 이온화용 마이크로매스 ZQ2000, 0.01% 폼산 아세트나이트릴(A) 및 HPLC 수 중의 0.01% 폼산(B)의 이동상, 20 ml/분의 유량, 및 13 분의 실행 시간을 갖는 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) 5 μ C18(2) 100 Å 150 x 21.2 mm 5 μ 컬럼. LC-MS 데이터를 ZQ2, ZQ3, 또는 UPLC-ACQUITY 상에서 수집하였다. ZQ2는 길슨(Gilson) 215 액체 핸들러, 길슨 819 주사 모듈, 및 이온화를 위한 워터스 마이크로매스(Waters Micromass) ZQ2000이 구비된 에이질런트(Agilent) 1100 HPLC이다. ZQ3은 HP 시리즈 1100 자동 주사기 및 이온화를 위한 워터스 마이크로매스 ZQ2000이 구비된 에이질런트 1100 HPLC이다. 상기 두 시스템은 모두 엑스테라(Xterra) MS C18, 5 μm 입자 크기, 4.6 x 50 mm, 아세트나이트릴(A) 및 HPLC 수 중의 0.01% 폼산(B)의 이동상을 사용한다. 유량은 1.3 ml/분이고, 실행 시간은 5 분이며, 구매 프로파일은 극성\_5분의 경우 0.00 분 5%A, 3.00 분 90%A, 3.50 분 90%A, 4.00 분 5%A, 5.00 분 5%A 및 비극성\_5분의 경우 0.00 분 25%A, 3.00 분 99%A, 3.50 분 99%A, 4.00 분 25%A, 5.00 분 25%A이다. 모든 워터스 마이크로매스 ZQ2000 장치는 양(ES+) 또는 음(ES-) 모드의 전기분부 이온화를 사용하였다. ZQ2 및 ZQ3으로부터의 워터스 마이크로매스 ZQ2000 장치는 또한 양(AP+) 또는 음(AP-) 모드의 대기압 화학 이온화를 사용할 수 있다. 워터스 UPLC-ACQUITY 시스템은 ACQUITY SQ MS에 부착된 ACQUITY 샘플 매니저 및 ACQUITY PDA 검출기로 이루어진다. 상기는 수 중의 0.1% 폼산(A) 및 아세트나이트릴 중의 0.1% 폼산(B)의 이동상을 갖는 ACQUITY UPLC BEH(등록상표) C18 2.1 x 50 mm 1.7 μm 컬럼을 사용한다. 유량은 1.0 ml/분이고, 실행 시간은 2 분이며, 구매 프로파일은 분석을 위해 0.00 분 95%A, 1.50 분 1%A, 1.85 분 1%A, 2.0 분 95%A이다. UV 검출은 254 nm에서 있고 MS는 양의 모드(ES+)로 전기분부 이온화를 사용한다. 화합물의 HPLC 정제를 2767 샘플 매니저, 1525EF 2원 펌프, 및 2487 이중 λ 흡광도 검출기로 이루어진 워터스 시스템상에서 수행하였다. 상기 시스템은 아세트나이트릴/0.25% 폼산 및 HPLC 수 /0.25% 폼산의 이동상을 갖는 페노메넥스 루나 C18(2), 5 μ 입자 크기, 50 x 21.2 mm 컬럼을 사용한다. 한편으로, 215 액체 핸들러, 819 주사 모듈, 322 펌프, 및 254 내지 210 nm로 설정된 155 UV/VIS 이중 파장 검출기로 이루어진 길슨 시스템("길슨 HPLC")을 사용하였다. 상기 시스템은 HPLC 수 중의 아세트나이트릴 및 0.1% 폼산의 이동 상을 갖는 페노메넥스 루나 C18(2), 5 μ 입자 크기, 50 x 21.2 mm 또는 60 x 21.2 mm 컬럼을 사용한다. 유량은 15 ml/분이고, 실행 시간은 25 분이다. 거울상 이성체 순도의 측정을 위한 HPLC 시스템은 아세트나이트릴/수 혼합물로 용출되는, 에이질런트 1100 HPLC 및 키랄셀(Chiralcel) 또는 키랄팩(Chiralpak) 4.6 x 150 mm 컬럼(Daicel Chemical Ind., Ltd.)으로 이루어진다. 모든 용점을 Mel-Temp II 장치를 사용하여 측정하고 보정하지 않는다. 원소 분석을 아틀란틱 마이크로랩 인코포레이티드(Atlantic Microlab, Inc., Norcross, GA)에 의해 획득하였다.

[0277] 5-브로모-3-[1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0278] (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)메탄올(5.05 g, 12.9 mmol)을 무수

THF(100 ml) 중에 용해시켰다. 상기 용액에 -78 °C에서 BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(10.66 ml, 6.5 당량)를 가하였다. 생성 용액을 같은 온도에서 10 분간 교반한 후에 ZnMe<sub>2</sub>의 용액(35.60 ml, 5.5 당량, 톨루엔 중의 2N)을 가하였다. 생성 혼합물을 1 시간 동안 rt로 가온되게 하였다. 이어서 상기 용액을 65 °C에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해 모니터하였다. >95% 전환에 도달한 후에, 상기 반응이 rt로 냉각되게 하였다. 이어서 상기를 -78 °C로 추가로 냉각시키고 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액(10 ml)을 가하여 급냉시켰다. 상기 혼합물을 rt로 서서히 가온하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 상기 잔사에 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 가하고 이어서 상기 혼합물을 CHCl<sub>3</sub>(100 ml x 4)로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공 하에서 농축시켜 조 잔사를 제공하고 이를 플래시 크로마토그래피(용출제: 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켰다.

[0279] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11.85 (br. s., 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.8, 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 156.74 (JCF = 247.4 Hz), 146.91, 142.24, 141.02, 129.37, 127.56, 125.98, 121.73 (JCF = 19.8 Hz), 120.18, 115.98 (JCF = 23.4 Hz), 113.62, 109.99, 33.53, 15.94. MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 386.93, 388.91, 390.89 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 4.17 min (ZQ3, polar\_5 min).

[0280] (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)메탄올

[0281] MeOH(5 ml) 중의 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.100 g, 0.508 mmol) 및 2,6-다이클로로-3-플루오로벤즈알데하이드(0.107 g, 0.558 mmol)의 교반된 혼합물에 0 °C에서 질소 분위기 하에 수산화 칼륨(0.199 g, 3.553 mmol)을 가하였다. 이어서 생성 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 이어서 상기 혼합물을 물(50 ml)에 붓고, 2N HCl로 산성화하고 에틸 아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 상기 유기물들을 합하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고 감압 하에서 농축시켜 조 잔사를 제공하고 이어서 이를 크로마토그래피(용출제: 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켰다. MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 388.85, 390.84, 392.83 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.29 min (ZQ3, polar\_5 min).

[0282] 5-브로모-3-[1-(2,6-다이클로로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0283] 5-브로모-3-[1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성에 대해 상술한 방법에 따라, (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-(2,6-다이클로로페닐)메탄올을 사용하여 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 368.89, 370.86, 372.88 [MH<sup>+</sup>]; HPLC: t<sub>R</sub> = 3.25 min (ZQ3, polar\_5min).

[0284] (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-(2,6-다이클로로페닐)메탄올

[0285] (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)메탄올의 합성에 대해 상술한 방법에 따라, 2,6-다이클로로-벤즈알데하이드를 사용하여 제조하였다. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 370.85, 372.85, 374.83 [MH<sup>+</sup>]; HPLC: t<sub>R</sub> = 3.25 min (ZQ3, polar\_5min).

[0286] 3-[1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]-5-[4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]다이옥사보로란-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0287] 1,4-다이옥산(15 ml) 중의 5-브로모-3-[1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(500.0 mg, 1.288 mmol), 칼륨 아세테이트(379 mg, 3.86 mmol), 비스(피나콜레이트)다이보론(425.3 mg, 1.675 mmol)의 교반된 혼합물에 질소 분위기 하에서 (1,1'-비스-(다이페닐포스포)페로센) 팔라듐 다이클로라이드(47.10 mg, 0.0644 mmol)를 가하였다. 이어서 상기 혼합물을 85 °C에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 반응의 완료를 가리켰다. 이어서 용매를 감압 하에서 제거하여 잔사를 제공하고 이어서 이를 플래시 크로마토그래피(용출제: DCM 중의 25% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켰다.

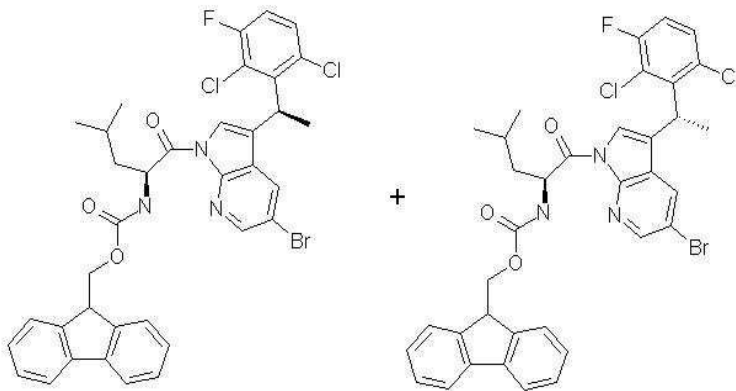
[0288] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.20 (s, 12 H), 1.86 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 5.27 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.40 (br. s., 1 H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 434.02, 435.06, 437.07, 438.11 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 4.22 min

(ZQ3, polar\_5min).

[0289] 3-[(S)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0290] 1,4-다이옥산(10 ml) 중의 5-브로모-3-[(S)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(450.0 mg, 1.160 mmol), 칼륨 아세테이트(341 mg, 3.48 mmol), 비스(피나콜레이트)다이보론(412 mg, 1.62 mmol)의 교반된 혼합물에 질소 분위기 하에서 (1,1'-비스-(다이페닐포스피노)페로센) 팔라듐 다이클로라이드(70 mg, 0.090 mmol)를 가하였다. 이어서 상기 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 잔사를 제공하고 이어서 이를 DCM에 재용해하고 실리카겔 상으로 건조-로딩하였다. 30 내지 40% EtOAc/헥산으로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에서 농축시켜 황색 검으로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR 및 LCMS 데이터는 라세미 화합물에 대한 데이터와 합치한다.

[0291] ((S)-1-{5-브로모-3-[(S)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]피롤로[2,3-b]피리딘-1-카보닐}-3-메틸부틸)카바미산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스터 및 ((S)-1-{5-브로모-3-[(R)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]피롤로[2,3-b]피리딘-1-카보닐}-3-메틸부틸)카바미산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스터



[0292]

[0293] DMF(4.00 ml) 중의 5-브로모-3-[1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(100.0 mg, 0.257 mmol), (S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-4-메틸펜타노산(Fmoc-L-류신)(136.6 mg, 0.386 mmol)의 교반된 혼합물에 DIPEA(0.224 ml, 1.28 mmol) 및 TBTU(124.1 mg, 0.386 mmol)를 가하였다. 생성 혼합물을 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 이어서 용매를 감압 하에서 제거하여 잔사를 제공하고 이를 플래시 크로마토그래피(용출제: 헥산/에틸 아세테이트/DCM: 100/3/25, v/v/v)에 의해 정제시켜 순수한 화합물로서 상기 두 부분입체 이성체를 모두 제공하였다.

[0294] 보다 극성인 부분입체 이성체: ((S)-1-{5-브로모-3-[(S)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]피롤로[2,3-b]피리딘-1-카보닐}-3-메틸부틸)카바미산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스터. MS(ES+): m/z 722.06, 724.07, 726.03 [MH<sup>+</sup>], HPLC: t<sub>R</sub> = 3.76 min (ZQ3, 매우 매우 비-극성\_5min). 덜 극성인 부분입체 이성체: ((S)-1-{5-브로모-3-[(R)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]피롤로[2,3-b]피리딘-1-카보닐}-3-메틸부틸)카바미산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스터. MS (ES+): m/z 722.06, 724.07, 726.03 [MH<sup>+</sup>], HPLC: t<sub>R</sub> = 3.84 min (ZQ3, 매우 매우 비-극성\_5min).

[0295] 5-브로모-3-[(S)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0296] THF(20 ml) 중의 ((S)-1-{5-브로모-3-[(S)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]피롤로[2,3-b]피리딘-1-카보닐}-3-메틸부틸)카바미산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스터(722 mg, 1.00 mmol)의 용액에 0 °C에서 교반하면서 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 5N, 1 ml)를 가하였다. 상기 온도에서 1 시간 동안 교반한 후에, 용매를 감압 하에서 제거하여 잔사를 제공하고 이어서 이를 플래시 크로마토그래피(용출제: 헥산/에틸 아세테이트: 75/25, v/v)에 의해 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR 및 LCMS 데이터는 라세미 화합물에 대한 데이터와 합치한다. 광학 회전: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -112.8° (c = 1.0, MeOH); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -152.6° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). HPLC(키랄셀 OD-RH, 용매

60:40 아세트나이트릴/수 등용매, 유량 0.5 ml/분, 컬럼 온도 30 °C, 220 nm에서 UV 검출);  $t_R = 28.0$  min.  $C_{15}H_{10}BrCl_2FN_2$  (388.07): 계산치: C 46.43, H 2.60, Br 20.59, Cl 18.27, F 4.90, N 7.22; 실측치 C 46.36, H 2.49, Br 20.38, Cl 18.31 F 4.79, N 7.09. cMet에 결합된, 상기 물질을 사용하여 제조된 국제 출원 PCT/US09/65058 출원으로부터의 실시예 85의 결정 구조가 도시된 바와 같이 절대 형태를 입증하였다.

[0297] **5-브로모-3-[(R)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**

[0298] 상기 (S) 거울상 이성체에 대해 상술한 과정을, ((S)-1-(5-브로모-3-[(R)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]피롤로[2,3-b]피리딘-1-카보닐)-3-메틸부틸)카바산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르 출발하여 수행하였다.  $^1H$  NMR 및 LCMS 데이터는 라세미 화합물에 대한 데이터와 합치한다. 광학 회전:  $[\alpha]_D^{25} = +115.7^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH);  $[\alpha]_D^{25} = +151.7^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CH_2Cl_2$ ). HPLC(키랄셀 OD-RH, 용매 60:40 아세트나이트릴/수 등용매, 유량 0.5 ml/분, 컬럼 온도 30 °C, 220 nm에서 UV 검출);  $t_R = 32.1$  min.

[0299] **2,6-다이클로로-3-플루오로벤즈알데하이드**

[0300] 다이클로로메탄(450 ml) 중의 (2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)메탄올(100 g, 0.51 mol)의 용액에 나트륨 브로마이드의 용액(54 g, 0.53 mol, 90 ml 수 중의)을 가하였다. 고속 교반된 2상 혼합물을 -7 °C로 냉각시키고 TEMPO(1.54 g, 0.0100 mol)를 가하였다. 나트륨 바이카보네이트(75 g)로 포화된 0.81M 차아염소산 나트륨의 용액(823 ml, 0.66 mol)을, 온도를 -2 °C 이하에서 유지시키면서 1 시간의 기간 동안 적가하였다. 상기 첨가 후에 반응 혼합물을 30 분간 교반하였다. 2 개의 층이 분리되며 DCM 층을 나트륨 티오설페이트의 수용액으로 세척하였다. 상기 DCM 층을 건조시키고( $Na_2SO_4$ ) 진공의 사용 없이(알데하이드가 휘발성이다) 회전 증발기 상에서 농축시켜 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 융점 63-65 °C.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta = 7.23$  (dd, 1H,  $J = 7.8, 9.0$  Hz), 7.35 (dd, 1H,  $J = 4.5, 9.3$  Hz), 10.2 (s, 1H).

[0301] 또 다른 제법:

[0302] -78 °C에서 질소 하에 THF(1.4 L) 중의 2,4-다이클로로-1-플루오로벤젠(100 g, 0.606 mol)의 용액에 30 분의 기간에 걸쳐 헥산 중의 n-BuLi의 2.5M 용액(267 ml, 0.666 mol)을, 온도를 -70 내지 -78 °C에서 유지시키면서 적가하였다. -78 °C에서 1.5 시간 교반 후에, 메틸 포메이트(72.6 ml, 1.21 mol)를 서서히 가하고, 반응 혼합물을 rt로 가온하면서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 포화된 수성  $NH_4Cl$ (200 ml)로 급냉시키고 유기층을 분리시켰다. 유기 용매를 대기압에서 증류에 의해 제거하고 소량의 THF를 함유한 조 물질을 헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[0303] **(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)메탄올**

[0304] THF(200 ml) 중의 2,6-다이클로로-3-플루오로벤조산(125 g, 0.59 mol)의 용액에 실온에서  $BH_3 \cdot THF$ (592 ml, 592 mmol, THF 중의 1M 용액)를 적가하였다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 보란을 메탄올(200 ml)로 급냉시키고 생성 용액을 농축 건조시켰다. 잔사를 다시 메탄올로 공-증발시켜 상기 트라이메틸보레이트의 대부분을 제거하였다. 상기 잔사에 수성 나트륨 카보네이트(500 ml 중의 50 g)를 가하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고 백색의 미세한 침전물을 여과하여 표제 화합물을 제공하였다.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta = 2.10$  (t, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.96 (d, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 7.09 (dd, 1H,  $J = 8.1, 9.0$  Hz), 7.29 (dd, 1H,  $J = 4.8, 9.0$  Hz).

[0305] **2,6-다이클로로-3-플루오로벤조산**

[0306] 수(800 ml) 중의 수산화 나트륨(252 g, 6.3 mol)의 냉각된(-5 °C) 용액에 브롬(86 ml, 1.68 mol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물의 온도를 상기 첨가 동안 -5 °C 이하에서 유지시켰다. 다이옥산(800 ml) 중의 1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에탄올(100 g, 480 mmol)의 용액을, 온도를 0 °C 이하에서 유지시키면서 1 시간 동안 나트륨 하이포브로마이드의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 2 시간 동안 교반하였다. TLC가 출발 물질의 부재를 나타낸 후에, 과잉의 나트륨 하이포브로마이드를 나트륨 설페이트(수 100 ml 중의 100 g)로 파괴하였다. 생성 용액을 90 °C로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 격렬히 교반하면서 농 HCl로 산성화하였다. 상기 산성 용액을 농축시켜 모든 다이옥산을 제거하고 이어서 다이클로로메탄(2 x 500



ml)으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 농축시켜 유질 잔사를 제공하고, 이를 헥산으로 연마 후에 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.20 (dd, 1H,  $J$  = 8.7, 8.4 Hz), 7.33 (dd, 1H,  $J$  = 9.3, 4.5 Hz).

[0307] 5-브로모-3-[(1S)-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0308] 5-브로모-3-[1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 라세미 혼합물을 키랄 고정상을 사용하여 SFC에 의해 거울상 이성체로 분리시켰다(컬럼: 키랄팩 AD-20  $\mu\text{m}$ , 300 x 30 mm I.D.; 용매 50:50  $\text{scCO}_2$ /메탄올 등용매, 유량 120 mL/분; UV 검출(265 nm에서); THF/MeOH 중에 80 mg/ml로 용해된 라세미 물질). 광학 회전:  $[\alpha]_D^{25} = -69.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , DCM). 분석 SFC (키랄팩 AD-3, 150 x 4.6 mm I.D., 용매 60:40  $\text{scCO}_2$ /메탄올(0.05% 다이에틸아민) 등용매, 유량 2.4 mL/분, UV 검출(220 nm)):  $t_R = 4.5$  min.

[0309] 5-브로모-3-[(1R)-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0310] 광학 회전:  $[\alpha]_D^{25} = 69.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , DCM). 분석 SFC (키랄팩 AD-3, 150 x 4.6 mm I.D., 용매 60:40  $\text{scCO}_2$ /메탄올(0.05% 다이에틸아민) 등용매, 유량 2.4 mL/분, UV 검출(220 nm)):  $t_R = 2.7$  min.

[0311] 5-브로모-3-[1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0312]  $-60^\circ\text{C}$ 에서 THF(500 ml) 중의 5-브로모-3-[(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)-하이드록시메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(30 g, 78 mmol)의 용액에  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (78 ml, 615 mol)를 가하고 반응 혼합물을 30 분간 교반하였다. 에테르 중의 다이메틸 아연의 저온 0.58 M 용액(900 ml, 522 mmol)을 질소 하에서 캐놀러를 통해 반응 플라스크에 서서히 가하였다. 상기 첨가를 완료한 후에 상기 혼합물을  $-50^\circ\text{C}$  내지  $-60^\circ\text{C}$ 에서 30 분간 교반하고 온도는 3 시간의 기간에 걸쳐 RT로 되었다. 이어서 상기를 40 내지  $45^\circ\text{C}$ 로 가온하고 상기 온도에서 밤새 교반하였다. 환류 응축기로부터 나중에 질소 트랩을 통해 빠져나간 일부 다이메틸 아연 증기를 염화 암모늄 용액으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을  $-50^\circ\text{C}$ 로 다시 냉각시키고 주사기로부터 격막을 통해 첨가된 포화된 염화 암모늄 용액(500 ml)으로 서서히 급냉시켰다. 상기 혼합물을 RT로 가온하고, 물(200 ml) 및 에틸 아세테이트(200 ml)로 추가로 희석하고, 층들을 분리시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트(2 x 100 ml)로 추출하고 합한 유기상을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 농축시켜 황색 잔사를 제공하고, 이는 헥산으로 연마 시 고체를 제공하였다. 상기 고체를 염화 메틸렌:에틸 아세테이트(90:10, 100 ml)에 용해시키고 염화 메틸렌:에틸 아세테이트(97:3)를 사용하여 실리카-젤 고속 여과형 컬럼에 통과시켰다. 증발 시 용출물은 고체(25 g)를 제공하였으며 이를 에틸 아세테이트-다이아이소프로필 에테르로부터 재결정화시켜 표제 화합물(15 g, 50%)을 제공하였다.

[0313]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1.76 (d, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 3.67 (s, 3H), 5.05 (q, 1H,  $J$  = 7.2 Hz), 6.71 (dd, 1H,  $J$  = 4.0, 4.4 Hz), 7.00 (t, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.76 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 154.84, 152.39 ( $J_{\text{CF}} = 238.3$  Hz), 147.14, 142.41, 132.70, 128.38, 125.68, 120.96, 120.40 ( $J_{\text{CF}} = 17.9$  Hz), 115.57, 114.58 ( $J_{\text{CF}} = 22.7$  Hz), 111.88 ( $J_{\text{CF}} = 7.4$  Hz), 110.32, 56.70, 30.26, 17.42.

[0314] 상기 사용된 다이메틸 아연/에테르 용액을 하기와 같이 제조하였다(한편으로, 톨루엔 중의 상업적인 2M 용액을 사용할 수 있다):

[0315] 3 리터 2목 플라스크에서 염화 티오닐(100 ml)을 염화 아연(98 g, 719 mmol)에 가하고 상기 혼합물을 2 시간 동안 환류 하에서 가열하였다. 이를 약  $50^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고 염화 티오닐을 진공 하에서 1 시간의 기간에 걸쳐 증류시켰다. 상기 고체 잔사를 약 1 시간 동안  $45^\circ\text{C}$ 에서 진공 하에서 추가로 건조시켜 염화 티오닐의 완전한 제거를 보장하였다. 이어서 상기 플라스크를 RT로 냉각시키고 적하 깔때기 및 환류 냉각기를 장착하고 여기에 750 ml의 무수 에테르를 질소 하에서 가하였다. 상기 혼합물에  $\text{MeMgBr}$ (에테르 중의 3M 용액, 480 ml, 1.44 mol)을 1 시간의 기간에 걸쳐 에테르의 온화한 환류를 유지시키기 위해 교반 하에서 적가하였다. 상기 첨가 후에, 상기 혼합물을 1 시간 동안 추가로 교반하고, 빙욕에서 냉각시키고 질소 하에 냉장고에서 유지시켰다. 침강 위의 용액은  $\text{Zn}(\text{Me})_2$ (0.58 몰 용액)이었으며, 이를 다음 반응에 사용하였다. 주의: 다이메틸 아연의 용액은

공기에 노출 시 고도로 인화성이어서 매우 조심스럽게 취급해야 한다.

[0316] 5-브로모-3-[(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)-하이드록시메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0317] 메탄올(200 ml) 중의 2-클로로-3-플루오로-6-메톡시벤즈알데하이드(10.55 g, 55.82 mmol), 5-브로모-7-아자인돌(10.0 g, 50.76 mmol) 및 KOH(4.0 g, 71 mmol)의 용액을 주변 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 급냉시키고 결정화 고체를 여과하고 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0318] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ = 3.71 (s, 3H), 5.69 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.07 (dd, 1H, J = 4.5, 4.2 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz), 8.30 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 11.38 (s, br, 1H).

[0319] 2-클로로-3-플루오로-6-메톡시벤즈알데하이드

[0320] -78 °C에서 t-부틸 메틸 에테르(200 ml, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조됨) 중의 3-클로로-4-플루오로아니솔(28.5 g, 178 mmol)의 용액에 헥산(107 ml, 267.5 mmol) 중의 2.5M n-부틸 리튬을 가하였다. 3 시간 후에, 메틸 포메이트(18.76 ml)를, 온도를 -60 °C 이하에서 유지시키면서 적가하였다. 반응 혼합물을 45 분 후에 포화된 수성 염화 암모늄(250 ml)으로 급냉시키고 유기층을 분리시켰다. 상기 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 100 ml)로 추출하고 합한 유기층을 물(200 ml)에 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축시켜 잔사를 제공하였으며 이는 헥산으로 연마 시 고체를 제공하였다. 상기 고체를 여과하고, 다시 헥산에 용해시키고, 증기 욕 상에서 가열하였다. 상기를 냉각시키고, 목적하는 밝은 황색 생성물을 여과하고 공기 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.48 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.4, 7.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

[0321] 5-브로모-3-[(1S)-(2-클로로-6-에톡시-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0322] 5-브로모-3-[1-(2-클로로-6-에톡시-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 라세미 혼합물을 키랄 고정상을 사용하여 SFC에 의해 거울상 이성체로 분리시켰다. 광학 회전: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -76.2° (c = 1.0, MeOH). 분석 SFC (키랄팩 AD-3, 150 x 4.6 mm I.D., 용매 60:40 scCO<sub>2</sub>/메탄올(0.05% 다이에틸아민) 등용매, 유량 2.4 mL/분, UV 검출(220 nm)): t<sub>R</sub> = 3.2 min.

[0323] 5-브로모-3-[(1R)-(2-클로로-6-에톡시-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0324] 광학 회전: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 76.4° (c = 1.0, MeOH). 분석 SFC (키랄팩 AD-3, 150 x 4.6 mm I.D., 용매 60:40 scCO<sub>2</sub>/메탄올(0.05% 다이에틸아민) 등용매, 유량 2.4 mL/분, UV 검출(220 nm)): t<sub>R</sub> = 2.7 min.

[0325] 5-브로모-3-[1-(2-클로로-6-에톡시-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0326] THF(30 ml) 중의 5-브로모-3-[(2-클로로-6-에톡시-3-플루오로페닐)-메톡시메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(3.0 g, 7.2 mmol)의 저온(-78 °C) 용액에 BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(7.1 ml, 56.3 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 톨루엔 중의 다이메틸아민의 2M 용액(28 ml, 56 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 12 시간 동안 교반하고 포화된 수성 염화 암모늄으로 급냉시켰다. 유기층을 분리시키고 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축시켜 황색을 띤 잔사를 제공하였다. 상기 잔사를 실리카 상에 흡착시키고 작은 실리카 패드에 의해 정제시켰다(100% DCM → 5% 메탄올/DCM). 생성 고체를 다이아이소프로필 에테르로 재결정화하여 표제 화합물을 제공하였다.

[0327] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 1.25 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.79 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 3.74 (bs, 1H), 3.96 (q, 1H, J = 7.0 Hz), 5.05 (q, 1H, J = 7.0 Hz), 6.66-6.69 (m, 1H), 6.97 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.69 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).

[0328] 5-브로모-3-[(2-클로로-6-에톡시-3-플루오로페닐)-메톡시메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0329] 메탄올(30 ml) 중의 2-클로로-6-에톡시-3-플루오로벤즈알데하이드(2.0 g, 9.8 mmol), 5-브로모-7-아자인돌(1.8 g, 8.9 mmol) 및 KOH(797 mg, 14.2 mmol)의 용액을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축

건조시키고 포화된 수성 염화 암모늄으로 희석하였다. 상기 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층들을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 농축시켜 잔사를 제공하고 이를 컬럼 크로마토그래피(5/95, 메탄올/DCM)에 의해 정제시켜 폼 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0330]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 1.35 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 3.43 (s, 3H), 4.0 (q, 1H,  $J$  = 7.2 Hz), 4.07 (q, 1H,  $J$  = 7.2 Hz), 6.39 (s, 1H), 6.81 (dd, 1H,  $J$  = 4.0, 9.2 Hz), 7.01 (t, 1H,  $J$  = 8.4 Hz), 8.06 (d, 1H,  $J$  = 2.0 Hz), 8.29 (d, 1H,  $J$  = 2.0 Hz), 9.49 (s, 1H).

[0331] **2-클로로-6-에톡시-3-플루오로벤즈알데하이드**

[0332] THF(100 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-1-플루오로벤젠(5.0 g, 28.6 mmol)의 저온(-78 °C) 용액에 LDA(THF/헵탄/에틸벤젠 중의 1.8 M; 40 ml, 72 mmol)를 가하였다. 7 분 후에, DMF(7 ml, 85.8 mmol)를, 온도를 -60 °C에서 유지시키면서 적가하였다. 40 분 후에, 반응 혼합물을 포화된 수성 염화 암모늄으로 급냉시켰다. 유기층을 분리시키고 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 50 ml)로 세척하였다. 합한 유기층을 물(30 ml)에 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 농축시켜 표적 화합물과 구조 이성체성 알데하이드의 1:1 혼합물을 제공하였다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(5/95, 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1.46 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 4.11 (q, 2H,  $J$  = 7.2 Hz), 6.84-6.86 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 10.48 (s, 1H).

[0333] **2-클로로-4-에톡시-1-플루오로벤젠**

[0334] 아세톤(20 ml) 중의 3-클로로-4-플루오로페놀(2.0 g, 13.7 mmol), 다이에틸설페이트(1.58 ml, 17.8 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (9.4 g, 68.5 mmol)의 혼합물을 3 시간 동안 환류 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(50 ml)로 희석하고, 물(30 ml) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 농축시켜 액체로서 표제 화합물을 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1.39 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 3.97 (q, 2H,  $J$  = 7.2 Hz), 6.71-6.74 (m, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 7.02 (t, 1H,  $J$  = 8.8 Hz).

[0335] **2-클로로-6-다이플루오로메톡시-3-플루오로벤즈알데하이드**

[0336] 2-클로로-4-다이플루오로메톡시-3-다이메톡시메틸-1-플루오로벤젠(45.0 g, 166 mmol)에 20% 물을 함유하는 아세트산(80 ml)을 가하고 50 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고 포화된 수성 나트륨 카보네이트 용액으로 염기성으로 만들었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(200 ml, 100 ml)로 추출하고; 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 상기를 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트로 용출시키면서, 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 순수한 화합물(28.0 g, 75% 수율)을 단리하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 10.41 (s, 1H), 7.37 (dd,  $J$  = 8.8, 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J$  = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 6.58 (t,  $J$  = 73.0 Hz, 1H).

[0337] 또 다른 제법:

[0338] 아세톤(650 ml) 및 물(150 ml) 중의 조 2-클로로-4-다이플루오로메톡시-3-다이메톡시메틸-1-플루오로벤젠(181 g, 670 mmol)의 용액에 엠버리스트-15 수지(540 g, 물로 예비 세척됨)를 가하고 상기 혼합물을 RT에서 40 시간 동안 기계적 교반기를 사용하여 교반하였다. 상기 엠버리스트-15 수지를 소결된 깔때기 상에서 셀라이트 층을 사용하여 여과에 의해 제거하고 여액을 RT에서 회전 증발기 상에서 증발시켰다(주: 알데하이드는 감압 하에서 보다 높은 온도에서 증발한다). 상기 잔사를 에틸 아세테이트/헥산(5% 내지 10%)을 사용하여 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물(60 g, 40%)을 수득하였다.

[0339] **2-클로로-4-다이플루오로메톡시-3-다이메톡시메틸-1-플루오로벤젠**

[0340] 단일 목 플라스크에서, 3-클로로-2-다이메톡시메틸-4-플루오로페놀(22 g, 100 mmol), 나트륨 클로로다이플루오로아세테이트(30.3 g, 200 mmol) 및 칼륨 카보네이트(27.5 g, 200 mmol)를 DMF(145 ml)에 질소 분위기 하에서 용해시키고 90 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고 에틸 아세테이트(2 x 200 ml, 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층들을 물로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이를 용출제로서 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔

상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 17 g(63% 수율)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.11-7.13 (m, 2H), 6.45 (t, J = 75 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.46 (s, 6H).

[0341] 3-클로로-2-다이메톡시메틸-4-플루오로페놀

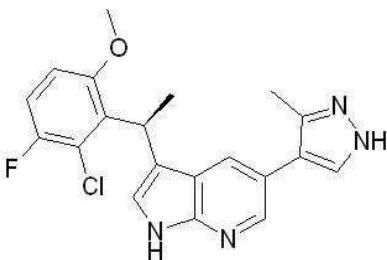
[0342] 2-클로로-3-플루오로-6-하이드록시벤즈알데하이드(79.0 g, 452 mmol)를 응축기 및 질소 유입구가 구비된 단일 목 플라스크에 취하였다. 여기에, 트라이메틸오쏘포메이트(96.0 g, 99.0 ml, 905 mmol) 및 메탄올(40 ml) 중의 암모늄 나이트레이트(3.6 g, 45 mmol)의 용액을 가하고 16 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화된 수성 나트륨 카보네이트 용액에 붓고, 수 분간 교반하고, 에틸 아세테이트(300 ml, 200 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 이를 용출제로서 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 65 g(64% 수율)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 8.52 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 9.0 Hz, 1H), 6.74-6.78 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.47 (s, 6H).

[0343] 2-클로로-3-플루오로-6-하이드록시벤즈알데하이드

[0344] 2-클로로-3-플루오로-6-메톡시벤즈알데하이드(46.0 g, 245 mmol)를 질소 유입구, 온도계 및 적가 깔때기가 구비된 3목 플라스크에 가하였다. DCM(800 ml)을 가하고 아세톤/드라이 아이스 욕을 사용하여 -70 내지 -78 °C로 냉각시켰다. 보론 트리브로마이드(25.4 ml, 269 mmol)를 다이클로로메탄 200 ml에서 희석하고 1 시간의 기간에 걸쳐 반응 혼합물에 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 16 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 빙욕에서 0 °C로 냉각시키고 30 분의 기간에 걸쳐 메탄올(150 ml)을 가함으로써 급냉시키고 실온에서 20 분간 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄으로 희석하고 수성 나트륨 바이카보네이트 용액에 이어서 물로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 이를 다이클로로메탄 중의 2 → 3% 메탄올로 용출시키면서 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 34 g(80% 수율)을 제공하였다.

[0345] 실시예: 하기는 비제한적인 실시예이다.

[0346] 실시예 1: 3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(3-메틸-1H-피라졸-4일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

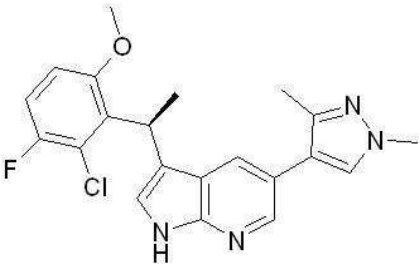


[0347]

[0348] 5-브로모-3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(12 mg, 0.031 mmol), 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸(13.0 mg, 0.0626 mmol), 탄산 칼륨(0.0130 g, 0.0983 mmol) 및 4:1 다이옥산:물(4:1, 1,4-다이옥산:H<sub>2</sub>O, 0.31 ml, 3.1 mmol)의 혼합물을 극초단파 용기에 가하고 상기 용기를 3회 탈기시켰다. 상기 반응물을 극초단파에서 100 °C에서 30 분간 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 HPLC에 의해 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[0349] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.82 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.66 (br. s., 3H), 5.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.62 (br. s., 1H), 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H). MS(ES+): m/z = 384.96/386.94 (100/65) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.19 min (ZQ3, polar\_5min).

[0350] 실시예 2: 3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

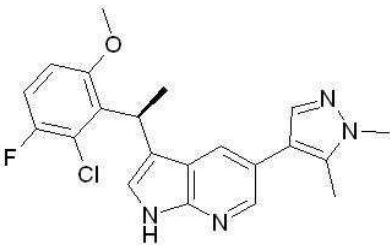


[0351]

[0352] 실시예 1로부터의 과정을 따라 수행하였다.

[0353]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.81 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.56-3.71 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.11 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J$  = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.09 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.14 (s, 1H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 399.00/400.97 (100/80) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 3.42 min (ZQ3, polar\_5min).

[0354] 실시예 3: 3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-4일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

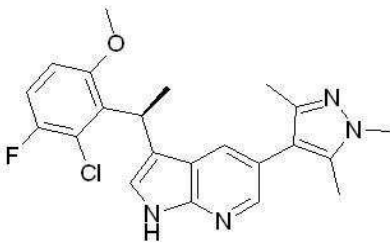


[0355]

[0356] 실시예 1로부터의 과정을 따라 수행하였다.

[0357]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.82 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.55-3.73 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.12 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J$  = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.10 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 8.13 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 399.00/400.97 (100/80) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 3.44 min (ZQ3, polar\_5min).

[0358] 실시예 4: 3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(1,3,5-트라이메틸-1H-피라졸-4일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



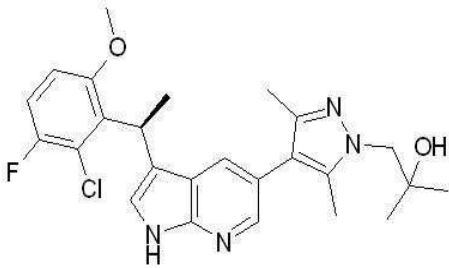
[0359]

[0360] 실시예 1로부터의 과정을 따라 수행하였다.

[0361]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.85 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 2.00-2.13 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.18 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J$  = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 7.15 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.21 (s, 1H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 412.98/415.98 (100/70) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 3.49 min (ZQ3, polar\_5min).

[0362] 실시예 5: 1-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3,5-다이

메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올



[0363]

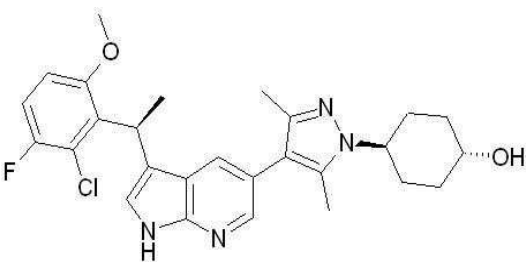
[0364] 5-브로모-3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(20.0 mg, 0.0521 mmol), 1-[3,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올(30.7 mg, 0.104 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(3.01 mg, 0.00261 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(21.6 mg, 0.156 mmol) 및 4:1 다이옥산:물의 혼합물을 100 °C에서 45 분간 극초단파 처리하였다. 상기 용액을 HPLC 정제에 바로 사용하였으며, 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0365] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.23 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.80 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 3.65 (br. s., 3 H), 4.01 (s, 2 H), 5.06-5.15 (m, 1 H), 6.89 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 471.03/473.01 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.47 min (polar\_5min, ZQ3).

[0366] 1-[3,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올

[0367] DMF(4 ml, 50 mmol) 중의 3,5-다이메틸피라졸-4-보론산, 피나콜 에스터(200.0 mg, 0.9005 mmol)의 용액에 수소화 나트륨(21.61 mg, 0.9005 mmol)을 가하고 10 분간 교반하였다. 옥시란, 2,2-다이메틸-(0.4 ml, 4 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 밤새 80 °C로 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 물(3x)로 세척하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 갈색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 295.06 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.29 min (polar\_5min, ZQ3).

[0368] 실시예 6: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올



[0369]

[0370] 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(30.0 mg, 0.0696 mmol), 1-(트랜스-4-{[3급-부틸(다이메틸)실틸]옥시}사이클로헥실)-4-요오도-3,5-다이메틸-1H-피라졸(60.5 mg, 0.139 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(4.02 mg, 0.00348 mmol), NaHCO<sub>3</sub>(17.6 mg, 0.209 mmol) 및 4:1 다이옥산:물의 혼합물을 80 °C로 밤새 가열하였다. H<sub>2</sub>O 중의 2M의 HCl(0.5 ml, 1 mmol)을 가하고, 상기 용액을 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 물질을 진공 하에서 농축시키고, MeOH(1 ml)에 재용해하고, HPLC 정제를 위해 주사기 필터 패드에 통과시켰다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0371] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.42-1.57 (m, 2 H), 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.87-2.02 (m, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.04-2.12 (m, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 3.64 (br. s., 3 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 4.11 (tt, J = 11.5, 3.9 Hz, 1 H), 5.04-5.14 (m, 1 H), 6.89 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1 H),

7.28 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.95 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 497.21/499.21 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.40 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0372] 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-요오도-3,5-다이메틸-1H-피라졸

[0373] 트랜스-4-(4-요오도-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올(206.0 mg, 0.6434 mmol), 3급-부틸다이메틸실릴 클로라이드(0.194 g, 1.29 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘(20 mg, 0.1 mmol), 이미다졸(131 mg, 1.93 mmol) 및 DCM(4 ml, 60 mmol)의 혼합물을 rt에서 20 분간 교반하였다. 상기 물질을 분별 깔때기로 옮기고, DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하였다. 유기층을 3% EtOAc/헥산으로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카겔 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 435.14 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.26 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0374] 트랜스-4-(4-요오도-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올

[0375] 1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일)-4-요오도-3,5-다이메틸-1H-피라졸(425.0 mg, 1.173 mmol), 피리디늄 p-톨루엔설페이트(589.7 mg, 2.347 mmol), 아세톤(20 ml, 300 mmol) 및 H<sub>2</sub>O(20 ml, 1000 mmol)의 혼합물을 밤새 60 °C로 가열하여 케톤을 형성시켰다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 건조시키고, EtOH(10 ml, 200 mmol)에 재용해하고, 붕수소화 나트륨(53.27 mg, 1.408 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 rt에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 물질을 진공 하에서 농축시키고, EtOAc로 추출하고 물(3x)로 세척하였다. 유기층을 1 내지 2% MeOH/다이에틸 에테르로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카겔 상에 건조-로딩하였다. 시스 생성물이 먼저 용출된 다음 트랜스 생성물이 용출되었다. 상기 트랜스 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.

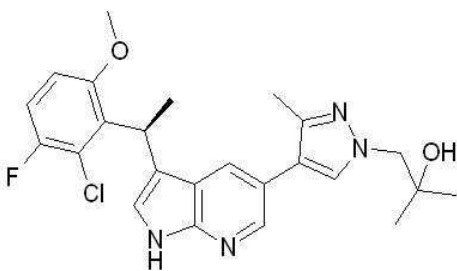
[0376] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.26-1.41 (m, 2 H), 1.69-1.83 (m, 4 H), 1.85-1.93 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 3.40-3.50 (m, 1 H), 4.01-4.12 (m, 1 H), 4.62 (d, J = 4.3 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 321.04 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.28 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0377] 1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일)-4-요오도-3,5-다이메틸-1H-피라졸

[0378] DMF(7 ml, 100 mmol) 중의 3,5-다이메틸-4-요오도피라졸(400.0 mg, 1.802 mmol)의 용액에 수소화 나트륨(56.20 mg, 2.342 mmol)을 가하고 상기 혼합물을 rt에서 10 분간 교반하였다. DMF 중의, US 4,360,531 실시예 1.B에 따라 제조된 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일 4-메틸벤젠설페이트(619.1 mg, 1.982 mmol)의 용액을 가하고, 상기 혼합물을 밤새 50 °C로 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고 물(3x)로 세척하였다. 유기층을 20 내지 30% EtOAc/헥산으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카겔 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0379] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.61-1.80 (m, 6 H), 1.94-2.06 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 3.82-3.93 (m, 4 H), 4.23 (tt, J = 11.5, 3.7 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 364.07 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.51 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0380] 실시예 7: 1-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올



[0381]

[0382] 실시예 5에 개시된 과정을 사용하여, 1-[3,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올 대신에 2-메틸-1-[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-2-올을 사용하여 제조하였다.

[0383] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.19 (s, 6 H), 1.80 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 3.64 (br. s., 3 H), 4.03 (s, 2 H), 5.10 (q, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 457.17/458.18 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.48 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0384] 2-메틸-1-[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-2-올

[0385] THF(10 ml, 200 mmol) 중의 1-(4-요오도-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올(250.0 mg, 0.8925 mmol)의 용액에 rt에서 THF(1.339 ml, 2.678 mmol) 중의 2M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고 상기 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.5850 ml, 3.570 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하여 급냉시키고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고, 유기층을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 상기 물질을 다음 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

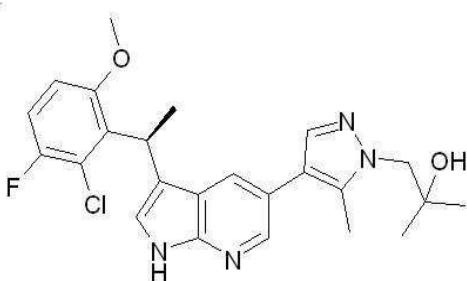
[0386] 1-(4-요오도-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 및 1-(4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올

[0387] 4-요오도-5-메틸-1H-피라졸(500.0 mg, 2.404 mmol), 옥시란, 2,2-다이메틸-(2 ml, 20 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(398.7 mg, 2.885 mmol), 1,4,7,10,13,16-헥사옥사사이클로옥타데칸(63.54 mg, 0.2404 mmol) 및 DMF(10 ml, 100 mmol)의 혼합물을 밤새 70 °C로 가열하였다. 상기 용액을 EtOAc로 추출하고, 물(3 x)로 세척하였다. 유기층을 5% MeOH/Et<sub>2</sub>O로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카젤 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0388] 3-메틸 이성체: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.03 (s, 6 H), 2.10 (s, 3 H), 3.92 (s, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H).

[0389] 5-메틸 이성체: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.08 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 4.01 (s, 2 H), 4.63 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H).

[0390] 실시예 8: 1-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올



[0391]

[0392] 실시예 5에 개시된 과정을 사용하여, 1-[3,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올 대신에 2-메틸-1-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-2-올을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.24 (d, J = 1.8 Hz, 6 H), 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 3.65 (br. s., 3 H), 4.09 (s, 2 H), 5.05-5.15 (m, 1 H), 6.89 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.40-7.46 (m, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 457.18/458.17 (100/50) [MH<sup>+</sup>].

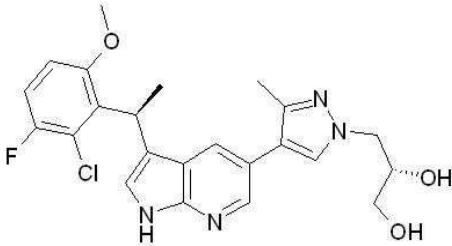


HPLC:  $t_R = 1.47$  min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0393] 2-메틸-1-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-2-올

[0394] THF(8 ml, 100 mmol) 중의 1-(4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올(150.0 mg, 0.5355 mmol)의 용액에 0 °C에서 THF(0.80 ml, 1.6 mmol) 중의 2M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고 상기 반응물을 30분 동안 rt로 가온하였다. 이어서 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.35 ml, 2.1 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 포화된  $NH_4Cl$ 을 가하여 급냉시키고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고, 유기층을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 상기 물질을 다음 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0395] 실시예 9: (2S)-3-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3-메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-1,2-다이올



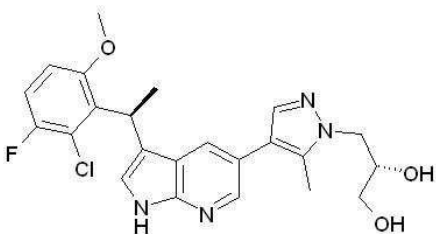
[0396]

[0397] 실시예 5에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta = 1.80$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 3.48-3.57 (m, 2 H), 3.65 (br. s., 3 H), 3.93-4.02 (m, 1 H), 4.03-4.11 (m, 1 H), 4.25 (dd,  $J = 13.9, 4.0$  Hz, 1 H), 5.05-5.16 (m, 1 H), 6.90 (dd,  $J = 9.2, 3.9$  Hz, 1 H), 7.09 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H). MS(ES+):  $m/z = 459.16/461.16$  (100/50) [ $MH^+$ ]. HPLC:  $t_R = 1.29$  min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0398] (2S)-3-[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올

[0399] THF(1 ml, 10 mmol) 중의 (S)-3-(4-요오도-3-메틸피라졸-1-일)-프로판-1,2-다이올(20.0 mg, 0.0709 mmol) 및 (S)-3-(4-요오도-5-메틸피라졸-1-일)-프로판-1,2-다이올(20.0 mg, 0.0709 mmol)의 용액에 0 °C에서 THF(0.18 ml, 0.36 mmol) 중의 2M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고 상기 반응물을 30분 동안 rt로 가온하였다. 이어서 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.070 ml, 0.43 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 rt에서 30 분 동안 교반하였다. 포화된  $NH_4Cl$ 을 가하여 급냉시키고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고, 유기층을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 스킵 커플링에 사용하였다.

[0400] 실시예 10: (2S)-3-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-1,2-다이올



[0401]

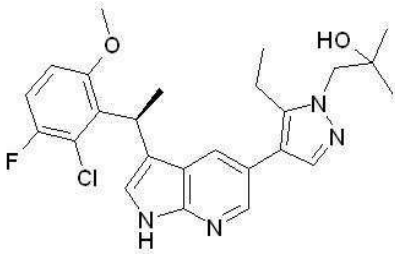
[0402] 실시예 5에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta = 1.80$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 3.48-3.59 (m, 2 H), 3.65 (br. s., 3 H), 4.03 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1 H), 4.14 (dd,  $J = 14.1, 7.6$  Hz, 1 H), 4.20-4.28 (m, 1 H), 5.11 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1 H), 6.89 (dd,  $J = 8.8, 4.0$  Hz, 1 H), 7.08 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.43 (br. s., 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.13 (br. s., 1 H).

MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 459.16/461.16 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.28 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0403] (2S)-3-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올

[0404] THF(1 ml, 10 mmol) 중의 (S)-3-(4-요오도-5-메틸피라졸-1-일)-프로판-1,2-다이올(20.0 mg, 0.0709 mmol)의 용액에 0 °C에서 THF(0.18 ml, 0.36 mmol) 중의 2M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고 상기 반응물을 30분 동안 rt로 가온하였다. 이어서 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.070 ml, 0.43 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 rt에서 30 분 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하여 급냉시키고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고, 유기층을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로 표제 화합물을 제공하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 스텝 커플링에 사용하였다.

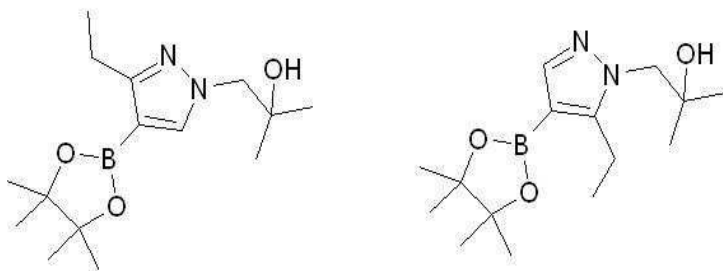
[0405] 실시예 11: 1-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-에틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올



[0406]

[0407] 실시예 5에 개시된 과정을 사용하여, 1-[3,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올 대신에 1-[5-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.22 (s, 6 H), 1.79 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.61 (br. s., 3 H), 4.08 (s, 2 H), 5.04-5.14 (m, 1 H), 6.88 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1 H), 7.04-7.11 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 471.19/473.19 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.55 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0408] 1-[3-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올 및 1-[5-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올

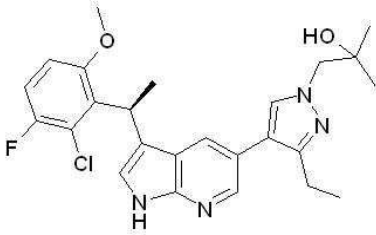


[0409]

[0410] 5-에틸-4-요오도-1H-피라졸(100.0 mg, 0.4504 mmol), 옥시란, 2,2-다이메틸-(0.2 ml, 2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(124.5 mg, 0.9008 mmol), 1,4,7,10,13,16-헥사옥사사이클로옥타데칸(11.90 mg, 0.04504 mmol) 및 DMF(3 ml, 40 mmol)의 혼합물을 밤새 80 °C로 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 물(3 x)로 세척하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시키고, 헥산에 재용해하고, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카젤 로딩하였다. 상기 물질을 10 내지 30% EtOAc/헥산으로 용출시켰다. 각각의 순수한 구조 이성체를 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켰다. 각각 하나를 THF(3 ml, 40 mmol)에 용해시키고 THF(0.90 ml, 1.8 mmol) 중의 2M 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고 rt에서 20 분 동안 교반하였다. 상기 용액을 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.37 ml, 2.3 mmol)으로 급냉시키고 20 분간 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 각각의 혼합물에 가하고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고 유기층을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로 표제 화합물을 제공하였다. 3-에틸 이성체: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.18-1.20 (m, 3 H), 1.31

(s, 12 H), 2.75 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.02 (s, 2 H), 7.73 (s, 1 H). 5-에틸 이성체: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.14-1.17 (m, 3 H), 1.32 (s, 12 H), 2.95 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 7.60 (s, 1 H).

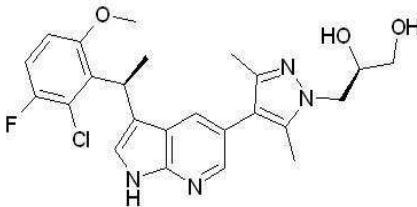
[0411] 실시예 12: 1-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3-에틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올



[0412]

[0413] 실시예 5에 개시된 과정을 사용하여, 1-[3,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올 대신에 1-[3-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.19 (s, 6 H), 1.79 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.54 (qd, J = 7.5, 2.9 Hz, 2 H), 3.62 (br. s., 3 H), 4.05 (s, 2 H), 5.09 (q, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 8.13 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 471.19/473.20 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.51 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0414] 실시예 13: (2R)-3-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-1,2-다이올



[0415]

[0416] 5-브로모-3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(100.0 mg, 0.2606 mmol), 1-[(4R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸}-3,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸(175 mg, 0.521 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15.1 mg, 0.0130 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(108 mg, 0.782 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(10 ml, 100 mmol)의 혼합물을 95 °C로 5 시간 동안 가열하였다. rt로 냉각 후, H<sub>2</sub>O 중의 2M의 HCl(1.3 ml, 2.6 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 40 °C로 2 시간 동안 가열하였다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하였다. 유기층을 3 내지 5% MeOH/DCM으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제시켰다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시키고, MeOH에 재용해하고, Et<sub>2</sub>O 중의 2.0 M의 HCl(1 ml, 2 mmol)을 rt에서 가하였다. 상기 용액을 30 분간 교반하고, 진공 하에서 농축시켜 HCl 염으로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.79 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.00-2.07 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 3.51-3.59 (m, 2 H), 3.63 (br. s., 3 H), 3.98-4.09 (m, 2 H), 4.12-4.19 (m, 1 H), 5.09 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 473.07/475.06 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.13 min (polar\_5min, ZQ3).

[0417] 1-[(4R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸}-3,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸

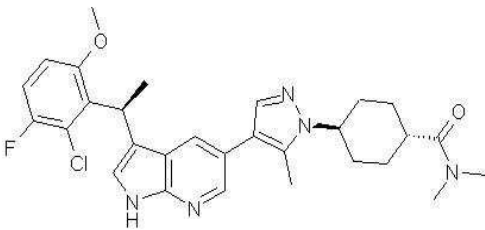
[0418] THF(5 ml, 60 mmol) 중의 1-[(4R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸}-4-요오도-3,5-다이메틸-1H-피라졸

(180.0 mg, 0.5354 mmol)의 용액에 THF 중의 2M 아이소프로필마그네슘 클로라이드(0.5354 ml, 1.071 mmol)를 rt에서 가하고, 상기 혼합물을 10 분간 교반하였다. 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.2632 ml, 1.606 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 rt에서 20 분간 교반하였다. 상기 반응물을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl로 급냉시키고 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고 유기층을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0419] 1-[(4R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸]-4-요오도-3,5-다이메틸-1H-피라졸

[0420] 3,5-다이메틸-4-요오도피라졸(200.0 mg, 0.9008 mmol), ((4S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일)메틸 4-메틸 벤젠설포네이트(515.9 mg, 1.802 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(136.9 mg, 0.9909 mmol), 1,4,7,10,13,16-헥사옥사사이클로옥타 데칸(23.81 mg, 0.09008 mmol) 및 DMF(4 ml, 50 mmol)의 혼합물을 밤새 70 °C로 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 물(3 x)로 세척하였다. 유기층을 20 내지 30% EtOAc/헥산으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토 그래피를 위해 실리카겔 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.

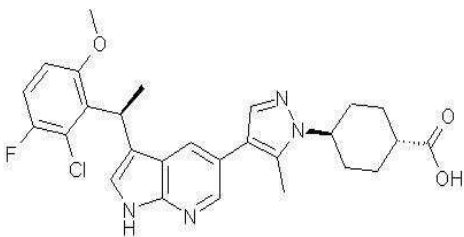
[0421] 실시예 14: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-다이메틸사이클로헥산카복사미드



[0422]

[0423] 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산카복실산(9.00 mg, 0.0176 mmol), 다이메틸아민 하이드로클로라이드(14.4 mg, 0.176 mmol), TBTU(8.48 mg, 0.0264 mmol), DIPEA(0.0153 ml, 0.0881 mmol) 및 DCM(3 ml, 50 mmol)의 혼합물을 rt에서 1 분간 교반하였다. 상기 용액을 진공 하에서 농축시키고, MeOH(1 ml)에 재용해하고, HPLC를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.65-1.77 (m, 2 H), 1.80 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.89-1.97 (m, 2 H), 1.98-2.08 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.81 (m, J = 11.8, 11.8, 3.4, 3.3 Hz, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H), 3.65 (br. s., 3 H), 4.16-4.30 (m, 1 H), 5.06-5.15 (m, 1 H), 6.89 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 538.24/540.24 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.45 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0424] 실시예 15: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산카복실산

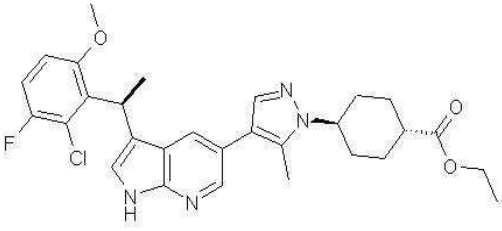


[0425]

[0426] MeOH(3 ml, 70 mmol) 중의 에틸 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산카복실레이트(20.0 mg, 0.0371 mmol)의 용액에 수소화 리튬(4.44 mg, 0.186 ml) 및 H<sub>2</sub>O(1 ml, 60 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 DCM 및 물(pH = 2)로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 511.19/513.19 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> =

1.44 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0427] 실시예 16: 에틸 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산카복실레이트



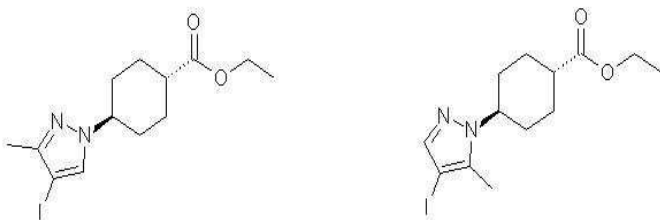
[0428]

[0429] 5-브로모-3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(57.8 mg, 0.150 mmol), 에틸 트랜스-4-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트(60.0 mg, 0.166 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(8.70 mg, 0.00753 mmol), 칼륨 플루오라이드(26.2 mg, 0.452 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(3 ml, 30 mmol)의 혼합물을 90 °C로 2 시간 동안 가열하였다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 1 내지 3% MeOH/DCM으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제시켰다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* = 539.16/541.16 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 3.98 min (polar\_5min, ZQ3).

[0430] 에틸 트랜스-4-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트

[0431] THF(5 ml, 60 mmol) 중의 에틸 트랜스-4-(4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산카복실레이트(100.0 mg, 0.2761 mmol)의 용액에 THF 중의 2M 아이소프로필마그네슘 클로라이드(0.5522 ml, 1.104 mmol)를 rt에서 가하고, 상기 혼합물을 30 분간 교반하였다. 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.2262 ml, 1.380 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl로 급냉시키고 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고 유기층을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0432] 에틸 트랜스-4-(4-요오도-3-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산카복실레이트 및 에틸 트랜스-4-(4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산카복실레이트



[0433]

[0434] 3-메틸-4-요오도피라졸(500.0 mg, 2.404 mmol), 시스-4-(틀루엔-4-설포닐옥시)-사이클로헥산카복실산 에틸 에스터(1.569 g, 4.808 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(664.4 mg, 4.808 mmol), 1,4,7,10,13,16-헥사옥사사이클로옥타데칸(127.1 mg, 0.4808 mmol) 및 DMF(10 ml, 100 mmol)의 혼합물을 밤새 80 °C로 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 물(3 x)로 세척하였다. 유기층을 헥산 중 10 내지 20% EtOAc로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카겔 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. 3-메틸 이성체: MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* = 363.06 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1.61 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY). 5-메틸 이성체: MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* = 363.06 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t<sub>R</sub>* = 1.63 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0435] 또 다른 조건:

[0436] DMF(20 ml, 200 mmol) 중의 3-메틸-4-요오도피라졸(1.529 g, 7.353 mmol)의 용액에 수소화 나트륨(176.4 mg, 7.353 mmol)을 가하고 발포가 멈출 때까지 교반하였다. 시스-4-(톨루엔-4-설폰닐옥시)-사이클로hex산카복실산 에틸 에스터(1.200 g, 3.676 mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 80 °C로 밤새 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 물(3 x)로 세척하였다. 유기층을 hexan 중 10 내지 20% EtOAc로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카젤 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다.

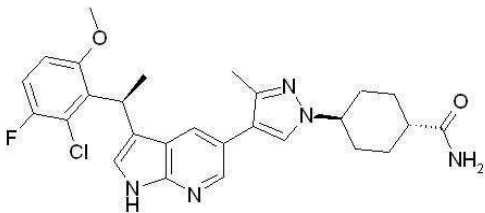
[0437] **시스-4-(톨루엔-4-설폰닐옥시)-사이클로hex산카복실산 에틸 에스터**

[0438] 에틸 시스-4-하이드록시사이클로hex산카복실레이트(4.30 g, 25.0 mmol), p-톨루엔설폰닐 클로라이드(7.14 g, 37.4 mmol) 및 DCM(100 ml, 2000 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(6.96 ml, 49.9 mmol)을 rt에서 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 밤새 교반하였다. 상기 용액을 적가 깔때기로 옮기고, 2M HCl로 세척하여 염기를 제거하고, 이어서 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하였다. 유기층을 10 내지 20% EtOAc/hexan으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카젤 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.52-1.67 (m, 8 H), 2.31-2.40 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.66 (br. s., 1 H), 7.47 (m, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.80 (m, J = 8.3 Hz, 2 H).

[0439] **에틸 시스-4-하이드록시사이클로hex산카복실레이트**

[0440] EtOH(20 ml, 300 mmol) 중의 시스-4-하이드록시사이클로hex산카복실산(4.00 g, 27.7 mmol)의 용액에 황산(0.1 ml, 2 mmol)을 가하고 상기 용액을 70 °C로 2 시간 동안 가열하였다. rt로 냉각시킨 후에, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액을 서서히 가하여 pH를 8로 만들었다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 EtOAc로 추출하고 물로 세척하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물을 등명한 오일로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.42-1.56 (m, 6 H), 1.73-1.86 (m, 2 H), 2.26-2.39 (m, 1 H), 3.60-3.71 (m, 1 H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.38 (d, J = 3.5 Hz, 1 H).

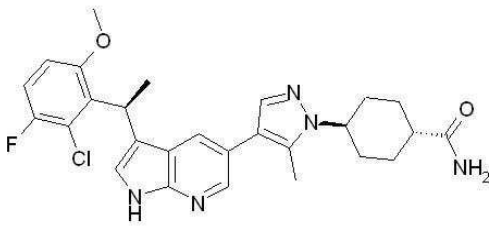
[0441] **실시예 17: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N-메틸사이클로hex산카복사미드**



[0442]

[0443] 실시예 14에 개시된 과정을 사용하여, 다이메틸아민 하이드로클로라이드 대신에 메틸아민 하이드로클로라이드를 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.67-1.78 (m, 2 H), 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.94-2.05 (m, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 2.25-2.34 (m, 1 H), 2.74 (d, J = 4.5 Hz, 3 H), 3.65 (br. s., 3 H), 4.16-4.27 (m, 1 H), 5.10 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 9.1, 3.8 Hz, 1 H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 4.5 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 524.20/526.21 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.39 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

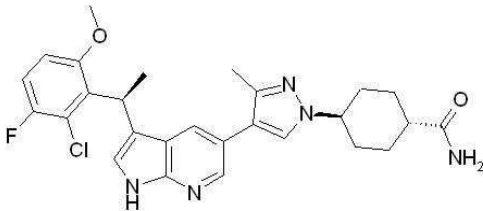
[0444] **실시예 18: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로hex산카복사미드**



[0445]

[0446] 실시예 14에 개시된 과정을 사용하여, 다이메틸아민 하이드로클로라이드 대신에 암모늄 클로라이드를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.62-1.76 (m, 2 H), 1.80 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 1.89-2.08 (m, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 2.30-2.40 (m, 1 H), 3.64 (br. s., 3 H), 4.15-4.26 (m, 1 H), 5.10 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H), 6.84-6.93 (m, 1 H), 7.08 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 8.11 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 510.19/512.20 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.35 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

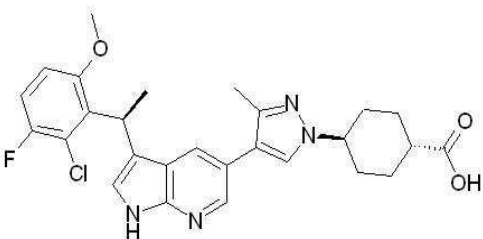
[0447] 실시예 19: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산카복스아미드



[0448]

[0449] 실시예 14에 개시된 과정을 사용하여, 다이메틸아민 하이드로클로라이드 대신에 암모늄 클로라이드를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.60-1.75 (m, 2 H), 1.80 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 1.82-1.94 (m, 2 H), 2.00-2.07 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.15-2.26 (m, 2 H), 2.29-2.39 (m, 1 H), 3.64 (br. s., 3 H), 4.11 (dddd,  $J$  = 11.8, 8.0, 3.9, 3.8 Hz, 1 H), 5.10 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H), 6.83-6.94 (m, 1 H), 7.09 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.15 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 510.20/512.21 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.36 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

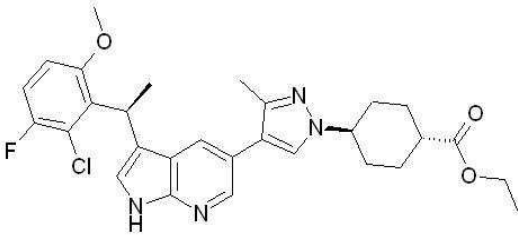
[0450] 실시예 20: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산카복실산



[0451]

[0452] MeOH(3 ml, 70 mmol) 중의 에틸 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산카복실레이트(20.0 mg, 0.0371 mmol)의 용액에 수산화리튬(4.44 mg, 0.186 mmol) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (1 ml, 60 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 DMC 및 물로 추출하였다(pH = 2). 유기층을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 511.20/513.20 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.45 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0453] 실시예 21: 에틸 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산카복실레이트



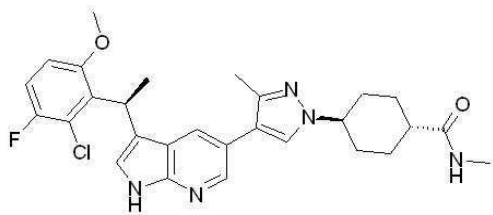
[0454]

[0455] 5-브로모-3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(57.8 mg, 0.150 mmol), 에틸 트랜스-4-[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트(60.0 mg, 0.166 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(8.70 mg, 0.00753 mmol), 칼륨 플루오라이드(26.2 mg, 0.452 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(3 ml, 30 mmol)의 혼합물을 90 °C로 2 시간 동안 가열하였다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 1 내지 3% MeOH/DCM으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제시켰다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 539.18/541.20 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.70 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0456] 에틸 트랜스-4-[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산카복실레이트

[0457] THF(6 ml, 80 mmol) 중의 에틸 트랜스-4-(4-요오도-3-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산카복실레이트(120.0 mg, 0.3313 mmol)의 용액에 THF 중의 2M 아이소프로필마그네슘 클로라이드(0.66 ml, 1.3 mmol)를 rt에서 가하고, 상기 혼합물을 30 분간 교반하였다. 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.27 ml, 1.7 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl로 급냉시키고 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고 유기층을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0458] 실시예 22: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-N-메틸사이클로헥산카복스아미드

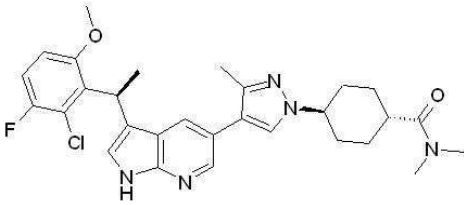


[0459]

[0460] 실시예 14에 개시된 과정을 사용하여, 다이메틸아민 하이드로클로라이드 대신에 메틸아민 하이드로클로라이드를 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.63-1.75 (m, 2 H), 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.86 (dd, J = 12.5, 3.2 Hz, 2 H), 1.97 (br. s., 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.17 (d, J = 13.1 Hz, 2 H), 2.22-2.32 (m, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 3.64 (br. s., 3 H), 4.06-4.16 (m, 1 H), 5.10 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 6.85-6.94 (m, 1 H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 524.22/526.22 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.39 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0461] 실시예 23: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-다이메틸사이클로헥산카복스아미드

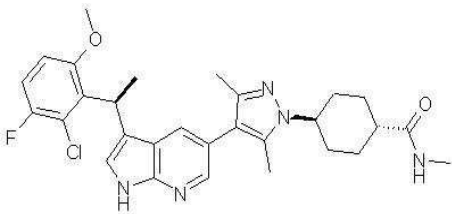




[0462]

[0463] 실시예 14에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.62-1.74 (m, 2 H), 1.79 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 1.83-1.97 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 2.14-2.21 (m, 2 H), 2.72-2.83 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 3.14 (s, 3 H), 3.63 (br. s., 3 H), 4.12 (m,  $J$  = 11.6, 11.6, 3.8, 3.7 Hz, 1 H), 5.02-5.14 (m, 1 H), 6.88 (dd,  $J$  = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.07 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.32 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.13 (br. s., 1 H).  $\text{MS}(\text{ES}^+)$ :  $m/z$  = 538.24/540.24 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.46 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

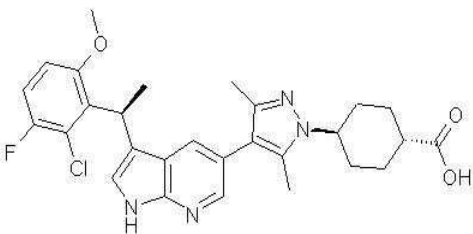
[0464] 실시예 24: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)-N-메틸사이클로hex산카복사미드



[0465]

[0466] 실시예 14에 개시된 과정을 사용하여, 메틸아민 하이드로클로라이드를 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.72 (dd,  $J$  = 11.4, 5.6 Hz, 2 H), 1.79 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 1.92-2.02 (m, 6 H), 2.04 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.28 (tt,  $J$  = 12.1, 3.0 Hz, 1 H), 2.73 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 3 H), 3.63 (br. s., 3 H), 4.10-4.18 (m, 1 H), 5.09 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H), 6.88 (dd,  $J$  = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.07 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.35 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H).  $\text{MS}(\text{ES}^+)$ :  $m/z$  = 538.24/540.25 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.39 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

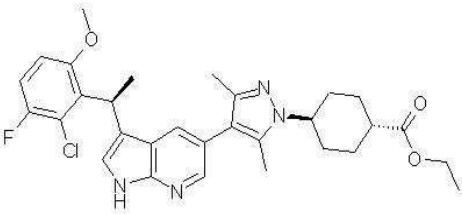
[0467] 실시예 25: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로hex산카복실산



[0468]

[0469] MeOH(1 ml, 30 mmol) 중의 에틸 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로hex산카복실레이트(9.00 mg, 0.0163 mmol)의 용액에 수산화 리튬(1.95 mg, 0.0814 mmol) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (0.4 ml, 20 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 pH 2에서 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.  $\text{MS}(\text{ES}^+)$ :  $m/z$  = 525.21/527.21 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.45 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0470] 실시예 26: 에틸 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로hex산카복실레이트



[0471]

[0472] 5-브로모-3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(57.8 mg, 0.150 mmol), 에틸 트랜스-4-[3,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산 카복실레이트(62.3 mg, 0.166 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(8.70 mg, 0.00753 mmol), 칼륨 플루오라이드(26.2 mg, 0.452 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(3 ml, 30 mmol)의 혼합물을 90 °C로 2 시간 동안 가열하였다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 1 내지 3% MeOH/DCM으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제시켰다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 553.24/555.24 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.71 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

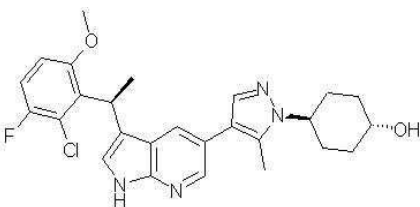
[0473] **에틸 트랜스-4-[3,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산 카복실레이트**

[0474] THF(5 ml, 60 mmol) 중의 에틸 트랜스-4-(4-요오도-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산카복실레이트(100.0 mg, 0.2658 mmol)의 용액에 THF 중의 2M 아이소프로필마그네슘 클로라이드(0.5316 ml, 1.063 mmol)를 rt에서 가하고, 상기 혼합물을 30 분간 교반하였다. 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.2178 ml, 1.329 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl로 급냉시키고 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고 유기층을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0475] **에틸 트랜스-4-(4-요오도-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산카복실레이트**

[0476] 3,5-다이메틸-4-요오도피라졸(300.0 mg, 1.351 mmol), 시스-4-(톨루엔-4-설폰닐옥시)-사이클로헥산카복실산 에틸 에스터(573.4 mg, 1.756 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(373.5 mg, 2.702 mmol), 1,4,7,10,13,16-헥사옥사사이클로옥타데칸(71.43 mg, 0.2702 mmol) 및 DMF(6 ml, 70 mmol)의 혼합물을 밤새 80 °C로 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 물(3 x)로 세척하였다. 유기층을 헥산 중 10 내지 20% EtOAc로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카겔 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 377.03 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.74 min (polar\_5min, ZQ3).

[0477] **실시예 27: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산을**



[0478]

[0479] 실시예 5에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.42-1.59 (m, 2 H), 1.80 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.89-2.14 (m, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 3.52-3.76 (m, 4 H), 4.06-4.25 (m, 1 H), 5.03-5.15 (m, 1 H), 6.89 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.39 (br. s., 1 H), 7.46 (s, 1 H), 8.09 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 483.17/485.19 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.43 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

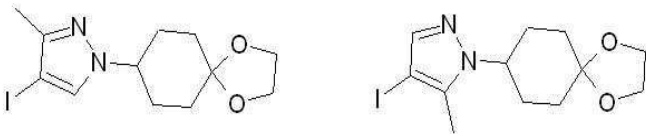
[0480] 트랜스-4-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올

[0481] THF(9 ml, 100 mmol) 중의 트랜스-4-(4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올(150.0 mg, 0.4900 mmol)의 용액에 THF 중의 2M 아이소프로필마그네슘 클로라이드(0.73 ml, 1.5 mmol)를 rt에서 가하고, 상기 혼합물을 30 분간 교반하였다. 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.32 ml, 2.0 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl로 급냉시키고 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고 유기층을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0482] 트랜스-4-(4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올

[0483] 1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일)-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸(300.0 mg, 0.8616 mmol), 피리디늄 p-톨루엔설포네이트(433.0 mg, 1.723 mmol), 아세톤(10 ml, 200 mmol) 및 H<sub>2</sub>O(10 ml, 800 mmol)의 혼합물을 밤새 60 °C로 가열하여 케톤을 형성시켰다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 건조시키고, EtOH(7 ml, 100 mmol)에 재용해하고, 붕수소화 나트륨(39.12 mg, 1.034 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 rt에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 물질을 진공 하에서 농축시키고, EtOAc로 추출하고 물로 세척하였다(x3). 유기층을 1 내지 2% MeOH/다이에틸 에테르로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카 젤 상에 건조-로딩하였다. 시스 생성물이 먼저 용출되고, 이어서 트랜스 생성물이 용출되었다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 307.02 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.26 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0484] 1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일)-4-요오도-3-메틸-1H-피라졸 및 1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일)-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸



[0485]

[0486] 4-요오도-5-메틸-1H-피라졸(1.00 g, 4.81 mmol), 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일 4-메틸벤젠설포네이트(3.004 g, 9.615 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.329 g, 9.615 mmol), 1,4,7,10,13,16-헥사옥사사이클로옥타데칸(254.1 mg, 0.9615 mmol) 및 DMF(15 ml, 190 mmol)의 혼합물을 72 시간 동안 80 °C로 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 물(3 x)로 세척하였다. 유기층을 10 내지 20% EtOAc/헥산으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 별도의 구조 이성체들을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 3-메틸 이성체: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.03 (s, 6 H), 2.10 (s, 3 H), 3.92 (s, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 281.01 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.22 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY). 5-메틸 이성체: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.08 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 4.01 (s, 2 H), 4.63 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 281.01 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.19 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0487] 실시예 28: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올



[0488]

[0489] 실시예 5에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.42-1.55 (m, 2 H), 1.81 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.85-1.97 (m, 2 H), 2.06-2.19 (m, 7 H), 3.58-3.74 (m, 4 H), 4.05-4.17 (m, 1 H), 5.05-5.17 (m, 1 H), 6.92 (br. s., 1 H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 483.19/485.20 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.44 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

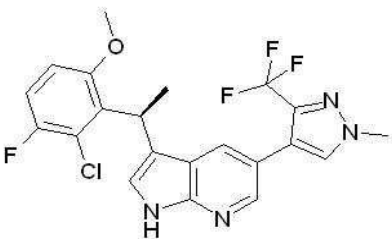
[0490] **트랜스-4-[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올**

[0491] THF(9 ml, 100 mmol) 중의 트랜스-4-(4-요오도-3-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올(150.0 mg, 0.4900 mmol)의 용액에 THF 중의 2M 아이소프로필마그네슘 클로라이드(0.7349 ml, 1.470 mmol)를 rt에서 가하고, 상기 혼합물을 30 분간 교반하였다. 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.3212 ml, 1.960 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl로 급냉시키고 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고 유기층을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0492] **트랜스-4-(4-요오도-3-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올**

[0493] 1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일)-4-요오도-3-메틸-1H-피라졸(300.0 mg, 0.8616 mmol), 피리디늄 p-톨루엔설퍼네이트(433.0 mg, 1.723 mmol), 아세톤(10 ml, 200 mmol) 및 H<sub>2</sub>O(10 ml, 800 mmol)의 혼합물을 밤새 60 °C로 가열하여 케톤을 형성시켰다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 건조시키고, EtOH(7 ml, 100 mmol)에 재용해하고, 붕수소화 나트륨(39.12 mg, 1.034 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 rt에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 물질을 진공 하에서 농축시키고, EtOAc로 추출하고 물로 세척하였다(x3). 유기층을 1 내지 2% MeOH/다이에틸 에테르로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카 젤 상에 건조-로딩하였다. 시스 생성물이 먼저 용출되고, 이어서 트랜스 생성물이 용출되었다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 307.02 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.25 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0494] **실시예 29: 3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-[1-메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**



[0495]

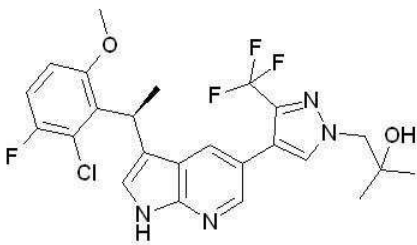
[0496] 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(9.00 mg, 0.0209 mmol), 4-브로모-1-메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸(9.57 mg, 0.0418 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.21 mg, 0.00104 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.00866 g, 0.0627 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(0.8 ml, 8 mmol)의 혼합물을 극초단파 반응기에서 95 °C에서 20 분간 가열하였다. 상기 용액을 HPLC 정제에 바로 사용하였으며 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.62 (br. s., 3 H), 3.96 (s, 3 H), 5.08 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.01-7.09 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 453.11/455.11 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.36 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0497] **3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**

[0498] 다이옥산(7 ml) 중의 5-브로모-3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

(303.8 mg, 0.7919 mmol), 비스(피나콜레이트)다이보론(294.2 mg, 1.158 mmol), (1,1'비스-(다이페닐포스포피노)-페로센) 팔라듐 다이클로라이드(70.7 mg, 0.0966 mmol) 및 칼륨 아세테이트(239.0 mg, 2.435 mmol)의 현탁액을 20.5 시간에 걸쳐 80 °C에서 가열하였다. 상기 반응 플라스크를 열로부터 제거하고 다이옥산(3 ml) 중의 추가의 시약[비스(피나콜레이트)다이보론(290.3 mg, 1.143 mmol), (1,1'비스-(다이페닐포스포피노)-페로센)팔라듐 다이클로라이드(59.7 mg, 0.0816 mmol) 및 칼륨 아세테이트(245.6 mg, 2.502 mmol)]을 가하였다. 이어서 상기 반응물을 다시 추가로 8 시간 동안 80 °C에서 가열하였다. 상기 반응물을 다시 열로부터 제거하고 다이옥산(3 ml) 중의 추가의 시약[비스(피나콜레이트)다이보론(319.9 mg, 1.260 mmol), (1,1'비스-(다이페닐포스포피노)-페로센)팔라듐 다이클로라이드(79.8 mg, 0.109 mmol) 및 칼륨 아세테이트(267.2 mg, 2.722 mmol)]을 가하고 상기 반응물을 추가로 4 시간 동안 80 °C로 가열하였다. 상기 반응물을 주변 온도로 냉각시키고 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 MeOH의 혼합물에 용해시키고, 예비-충전된 실리카젤 로딩 카트리지(RediSep Rf, 25 그램) 상에 흡착시키고, 30 내지 50% EtOAc:헵탄 구배를 사용하여 텔레다인(Teledyne) ISCO 시스템 [RediSepRf(24 그램 실리카 컬럼)]을 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 모든 분획들을 함께 모으고 진공 하에서 농축시켰다. 상기 물질을 10 내지 80% EtOAc:헵탄 용매 시스템으로 용출시키면서, 텔레다인/ISCO 시스템 [RediSepRf 5 g 예비로딩된 실리카 카트리지/12 g 실리카 컬럼]을 사용하여 두 번째 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 모으고 진공 하에서 농축시켰다. 상기 생성물 잔사를 최소 EtOAc에 용해하고 헵탄으로 침전시키고; 고체를 여과하고 건조시켜, 회색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 상기 여액을 진공 하에서 농축시키고 두 번째 재결정시켜 표제 화합물의 두 번째 수확물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 11.53 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.33 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 5.04 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.75 (br s, 3H), 1.74 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 2.0 Hz, 12H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 429.96/430.91/432.96 (49/100/73) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 4.02 min (ZQ3, polar\_5min).

[0499] 실시예 30: 1-[4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올



[0500]

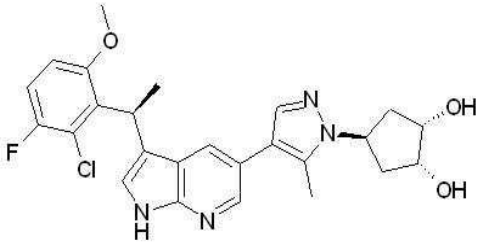
[0501] 실시예 29에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.22 (s, 6 H), 1.79 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.64 (br. s., 3 H), 4.17 (s, 2 H), 5.05-5.15 (m, 1 H), 6.88 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 511.13/513.14 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.63 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0502] 1-[4-브로모-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올

[0503] 4-브로모-3-트라이플루오로메틸-1H-피라졸(200.0 mg, 0.9304 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(200.0 mg, 1.447 mmol) 및 DMF(3 ml, 40 mmol)의 혼합물에 2,2-다이메틸옥시란(0.5 ml, 6 mmol)을 가하고 상기 혼합물을 밀폐된 튜브에서 2 시간 동안 90 °C로 가열하였다. 상기 물질을 분별 깔때기로 옮기고, EtOAc로 추출하고 물로 세척하였다(3x). 유기층을 10 내지 30% EtOAc/헵탄으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카 젤 상에 로딩하였다. 상기 3-트라이플루오로메틸 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 갈색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.17 (s, 6 H), 4.13 (s, 2 H), 7.87 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 287.00/289.00 (100/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.35 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0504] 실시예 31: (1R,2S,4S)-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-

일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로펜탄-1,2-다이올



[0505]

[0506] 실시예 29에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.80 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 2.14-2.26 (m, 7 H), 3.64 (br. s., 3 H), 4.35 (t,  $J$  = 4.3 Hz, 2 H), 5.07 (dt,  $J$  = 14.8, 7.4 Hz, 2 H), 6.85-6.93 (m, 1 H), 7.08 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 485.08/487.09 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 3.08 min (polar\_5min, ZQ3).

[0507] (1R,2S,4s)-4-(4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로펜탄-1,2-다이올

[0508] 아세톤/수(67.5 ml, 8:1)의 혼합물 중의 1-(사이클로펜텐-3-엔-1-일)-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸(3.00 g, 10.9 mmol)의 용액에 실온에서 N-메틸모폴린-N-옥사이드(2.10 g, 18.6 mmol)를 가하였다. 2 분 후에,  $\text{OsO}_4$ (138 mg, 0.547 mmol)를 가하고 이어서 생성 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.2 M, 30 ml)의 첨가에 의해 급냉시키고 염화 메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 수성  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 잔사를 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 점성 오일로서 표제 화합물을 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.30 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.34 (br s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (m, 4H), 2.17 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 151.30, 133.82, 72.90, 59.38, 59.08, 38.76, 14.36, 13.84.

[0509] 1-(사이클로펜텐-3-엔-1-일)-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸 및 1-(사이클로펜텐-3-엔-1-일)-4-요오도-3-메틸-1H-피라졸



[0510]

[0511] DMF(20 ml) 중의 3-메틸-4-요오도-1H-피라졸(6.00 g, 28.8 mmol)의 빙냉 용액에 NaH(60%, 1.3 g, 34.5 mmol)를 나누어 가하고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 여기에 메탄설폰산 사이클로펜텐-3-에닐 에스터(5.13 g, 31.7 mmol)를 가하고 60 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트(60 ml)로 추출하였다. 상기 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 잔사를 헥산 중의 5% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 분리된 표제 화합물을 오일로서 제공하였다. 3-메틸 이성체:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.45 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.99 (m, 1H), 2.82 (m, 4H), 2.32 (s, 3H). 5-메틸 이성체:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.36 (s, 1H), 5.77 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.22 (s, 3H).

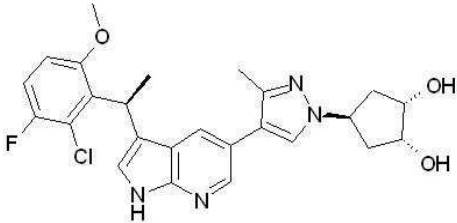
[0512] 메탄설폰산 사이클로펜텐-3-에닐 에스터

[0513] 무수 염화 메틸렌(150 ml) 중의 3-사이클로펜텐-1-올(9.00 g, 107 mmol)의 용액에 TEA(23.0 ml, 160 mmol)에 이어서 DMAP(100 mg)를 가하였다. 상기 용액에 10 내지 20 °C에서 15 분에 걸쳐 메탄설폰닐 클로라이드(14.72 g, 128 mmol)를 서서히 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 수성 포화된  $\text{NaHCO}_3$ (50 ml)를

가하고 실온에서 15 분간 교반하였다. 유기층을 분리시키고, 물에 이어서 염수로 세척하고, NaSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 이를 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 제공하고 이를 다음 반응에 정제 없이 사용하였다.

[0514] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.72 (s, 2H), 5.38 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.81-2.61 (m, 4H).

[0515] 실시예 32: (1R,2S,4S)-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로펜탄-1,2-다이올



[0516]

[0517] 실시예 29에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.17-2.31 (m, 4 H), 3.64 (br. s., 3 H), 4.25-4.36 (m, 2 H), 4.92-5.03 (m, 1 H), 5.10 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.03-7.12 (m, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.45 (br. s., 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.07-8.17 (m, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 485.08/487.08 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.11 min (polar\_5min, ZQ3)

[0518] (1R,2S,4s)-4-(4-요오도-3-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로펜탄-1,2-다이올

[0519] 아세톤/수(36 ml, 8:1)의 혼합물 중의 1-(사이클로펜트-3-엔-1-일)-4-요오도-3-메틸-1H-피라졸(1.50 g, 5.47 mmol)의 용액에 실온에서 N-메틸모폰-N-옥사이드(1.09 g, 9.30 mmol)를 가하였다. 2 분 후에, OsO<sub>4</sub>(69 mg, 0.273 mmol)를 가하고 이어서 생성 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(0.2 M, 30 ml)의 첨가에 의해 급냉시키고 염화 메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 수성 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 잔사를 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 무색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.39 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.39 (br s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 143.30, 143.23, 139.88, 73.22, 59.49, 56.44, 38.31, 11.55.

[0520] 실시예 33: (1R,2S,4S)-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로펜탄-1,2-다이올



[0521]

[0522] 실시예 29에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.80 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.16-2.23 (m, 4 H), 3.64 (br. s., 3 H), 4.36 (t, J = 4.4 Hz, 2 H), 5.01 (quint, J = 7.8 Hz, 1 H), 5.09 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 499.14/501.13 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.12 min (polar\_5min, ZQ3).

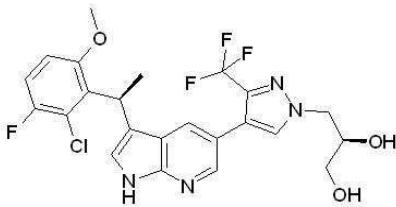
[0523] (1R,2S,4s)-4-(4-요오도-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로펜탄-1,2-다이올

[0524] 아세톤/수(90 ml, 8:1)의 혼합물 중의 1-(사이클로펜트-3-엔-1-일)-4-요오도-3,5-다이메틸-1H-피라졸(3.90 g, 13.5 mmol)의 용액에 실온에서 N-메틸모폰-N-옥사이드(3.0 g, 26 mmol)를 가하였다. 2 분 후에, OsO<sub>4</sub>(120 mg, 0.472 mmol)를 가하고 이어서 생성 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(0.2 M, 30 ml)의 첨가에 의해 급냉시키고 염화 메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 수성 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 잔사를 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 무색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.90 (m, 1H), 4.43 (br s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (m, 4H), 2.17 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.57, 140.36, 73.19, 62.87, 56.07, 38.33, 14.36, 12.23.

[0525] 1-(사이클로펜트-3-엔-1-일)-4-요오도-3,5-다이메틸-1H-피라졸

[0526] DMF(15 ml) 중의 3,5-다이메틸-4-요오도-1H-피라졸(5.00 g, 22.5 mmol)의 빙냉 용액에 NaH(60%, 1.08 g, 27 mmol)를 나누어 가하고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 여기에 메탄설폰산 사이클로펜트-3-에닐 에스터(4.00 g, 24.7 mmol)를 가하고 60 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트(60 ml)로 추출하였다. 상기 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 잔사를 헥산 중의 5 내지 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 오일로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.75 (s, 2H), 4.97 (m, 1H), 2.79 (d, 4H, J = 7.2 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

[0527] 실시예 34: (2R)-3-[4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올

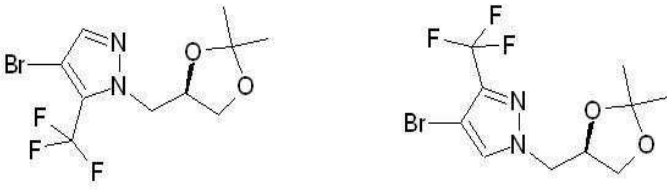


[0528]

[0529] 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(10.0 mg, 0.0232 mmol), 4-브로모-1-[(4R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸(15.3 mg, 0.0464 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.34 mg, 0.00116 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.63 mg, 0.0696 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(0.5 ml, 5 mmol)의 혼합물을 극초단파 반응기에서 95 °C에서 20 분간 가열하였다. H<sub>2</sub>O(0.1 ml, 1 mmol) 중의 12M의 HCl을 가하고, 상기 용액을 45 °C로 1 시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 HPLC 정제에 바로 사용하였으며 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.79 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.56 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.63 (br. s., 3 H), 4.04 (dd, J = 8.1, 3.8 Hz, 1 H), 4.19 (dd, J = 13.9, 8.1 Hz, 1 H), 4.38 (dd, J = 13.9, 3.8 Hz, 1 H), 5.10 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1 H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.13 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 513.06/515.06 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.26 min (polar\_5min, ZQ3).

[0530] 4-브로모-1-[(4R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸)-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸 및 4-브로모-1-[(4R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸

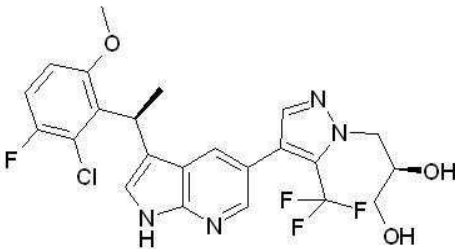




[0531]

[0532] 4-브로모-3-트라이플루오로메틸-1H-피라졸(400.0 mg, 1.861 mmol), 톨루엔-4-설폰산 (S)-2,2-다이메틸-[1,3]다이옥소란-4-일메틸 에스터(799.2 mg, 2.791 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(400.0 mg, 2.894 mmol) 및 DMF(6 ml, 80 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 90 °C로 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고 물로 세척하였다(3x). 유기층을 실리카겔 상에 건조-로딩하고, 10 내지 30% EtOAc/헥산으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 각각의 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. 3-트라이플루오로메틸 이성체: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.31 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 3.78 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1 H), 4.10 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1 H), 4.22-4.31 (m, 1 H), 4.36 (dd, J = 14.1, 4.0 Hz, 1 H), 4.41-4.49 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 329.01/331.01 (100/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.59 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY). 5-트리플루오로 이성체: MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 329.01/331.01 (100/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.62 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

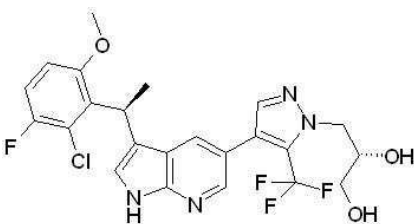
[0533] 실시예 35: (2R)-3-[4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올



[0534]

[0535] 실시예 34에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.79 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.50-3.72 (m, 5 H), 4.15 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1 H), 4.31 (dd, J = 14.0, 8.2 Hz, 1 H), 4.45 (dd, J = 14.1, 4.3 Hz, 1 H), 5.09 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.09 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 513.06/515.05 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.24 min (polar\_5min, ZQ3).

[0536] 실시예 36: (2S)-3-[4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올

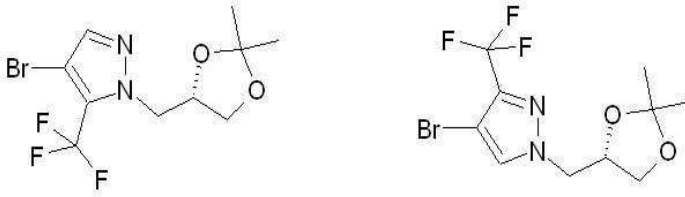


[0537]

[0538] 실시예 34에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.79 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 3.50-3.61 (m, 2 H), 3.63 (br. s., 3 H), 4.08-4.19 (m, 1 H), 4.30 (dd, J = 14.1, 8.1 Hz, 1 H), 4.45 (dd, J = 14.1, 4.3 Hz, 1 H), 5.09 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1 H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z =

513.06/515.05 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.24 min (polar\_5min, ZQ3).

[0539] 4-브로모-1-{[(4S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸}-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸 및 4-브로모-1-{[(4S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸}-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸

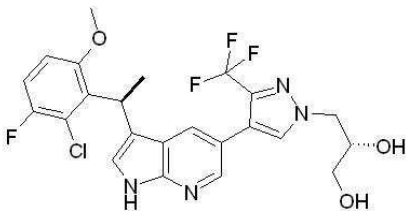


[0540]

[0541] 4-브로모-3-트라이플루오로메틸-1H-피라졸(400.0 mg, 1.861 mmol), 톨루엔-4-설폰산 (R)-2,2-다이메틸-[1,3]다이옥소란-4-일메틸 에스테르(799.2 mg, 2.791 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(400.0 mg, 2.894 mmol) 및 DMF(6 ml, 80 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 90 °C로 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고 물로 세척하였다(3x). 유기층을 실리카겔 상에 건조-로딩하고, 10 내지 30% EtOAc/헵탄으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 각각의 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다.

3-트라이플루오로메틸 이성체: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.34 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 3.78 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1 H), 4.10 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 1 H), 4.22-4.30 (m, 1 H), 4.36 (dd, J = 14.1, 4.0 Hz, 1 H), 4.45 (dd, J = 5.8, 4.3 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 329.01/331.01 (100/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.59 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY). 5-트라이플루오로 이성체: MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 329.01/331.01 (100/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.62 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

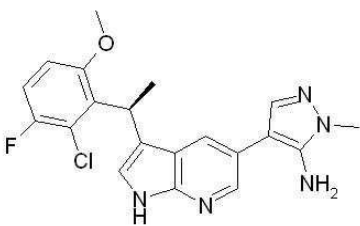
[0542] 실시예 37: (2S)-3-[4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올



[0543]

[0544] 실시예 34에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.56 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.64 (br. s., 3 H), 3.98-4.08 (m, 1 H), 4.19 (dd, J = 13.9, 8.1 Hz, 1 H), 4.38 (dd, J = 14.0, 3.7 Hz, 1 H), 5.10 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 8.10-8.14 (m, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 513.06/515.05 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.24 min (polar\_5min, ZQ3).

[0545] 실시예 38: 4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-1-메틸-1H-피라졸-5-아민

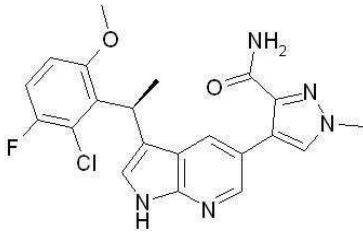


[0546]

[0547] 실시예 29에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.69 (br. s., 3 H), 5.09-5.18 (m, 1 H), 6.90 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1 H), 7.08 (t, J =

8.8 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.50 (br. s., 1 H), 8.18 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 400.13/402.13 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.33 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

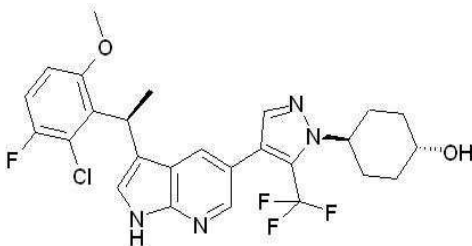
[0548] 실시예 39: 4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-1-메틸-1H-피라졸-3-카복사미드



[0549]

[0550] 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산(20.0 mg, 0.0976 mmol), NH<sub>4</sub>Cl(52.5 mg, 0.976 mmol), TBTU(62.6 mg, 0.195 mmol), DIPEA(0.0340 ml, 0.195 mmol) 및 DMF(2 ml, 20 mmol)의 혼합물을 rt에서 10 분간 교반하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(3x)로 세척하여 카복실산 출발 물질을 제거하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켰다. 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(15.00 mg, 0.0348 mmol), (1,1'비스-(다이페닐포스포노)-페로센) 팔라듐 다이클로라이드(3.57 mg, 0.00488 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20.2 mg, 0.146 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(1 ml, 10 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 90 °C로 30 분간 가열하였다. 상기 용액을 HPLC 정제에 직접 사용하였으며 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.70 (br. s., 3 H), 3.96 (s, 3 H), 5.14 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1 H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.22 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 428.11/430.12 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.33 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0551] 실시예 40: 트랜스-4-[4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올



[0552]

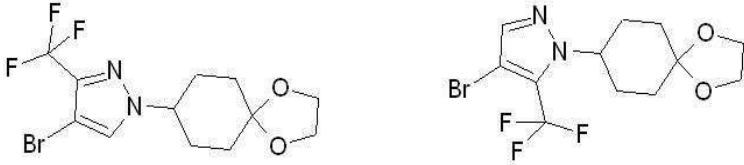
[0553] 실시예 29에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.40-1.55 (m, 2 H), 1.79 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.00-2.05 (m, 2 H), 2.07-2.21 (m, 4 H), 3.64 (br. s., 3 H), 3.66-3.73 (m, 1 H), 4.31 (dddd, J = 15.0, 7.5, 3.8, 3.5 Hz, 1 H), 5.04-5.14 (m, 1 H), 6.88 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.42 (br. s., 1 H), 7.54 (s, 1 H), 8.06 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 537.14/539.16 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.59 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0554] 트랜스-4-[4-브로모-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올

[0555] 4-브로모-1-(1,4-다이옥사보로란[4.5]테크-8-일)-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸(500 mg, 1.41 mmol), 피리디늄 p-톨루엔설포네이트(800 mg, 3 mmol), 아세톤(20 ml, 300 mmol) 및 H<sub>2</sub>O(20 ml, 1000 mmol)의 혼합물을 밤새 60 °C로 가열하여 케톤을 형성시켰다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 건조시키고, EtOH(10 ml, 200 mmol)에 재용해하고, 붕수소화 나트륨(79.89 mg, 2.112 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 rt에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 물질을 진공 하에서 농축시키

고, EtOAc로 추출하고 물로 세척하였다(x3). 유기층을 Et<sub>2</sub>O로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카 젤 상에 건조-로딩하였다. 시스 생성물이 먼저 용출되고, 이어서 트랜스 생성물이 용출되었다. 순수한 트랜스-생성물을 함유하는 분획을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 313.02/315.02 (100/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.46 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

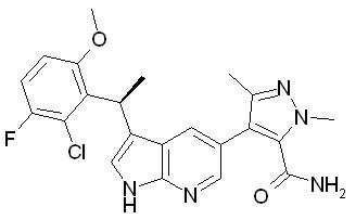
[0556] 4-브로모-1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸 및 4-브로모-1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일)-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸



[0557]

[0558] 4-브로모-3-트라이플루오로메틸-1H-피라졸(1.50 g, 6.98 mmol), 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일 4-메틸벤젠설포네이트(2.834 g, 9.071 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.929 g, 13.96 mmol), 및 DMF(22 ml, 280 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 90 °C로 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 물(3 x)로 세척하였다. 유기층을 10 내지 20% EtOAc/헥산으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 별도의 구조 이성체들을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 3-트라이플루오로메틸 이성체 : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.73 (td, J = 12.9, 5.3 Hz, 2 H), 1.82-1.92 (m, 2 H), 2.02-2.18 (m, 4 H), 3.91-4.03 (m, 4 H), 4.31 (dt, J = 10.4, 5.2 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 355.02/357.02 (100/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.63 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY). 5-트라이플루오로메틸 이성체: MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 355.02/357.02 (100/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.58 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0559] 실시예 41: 4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-카복사미드

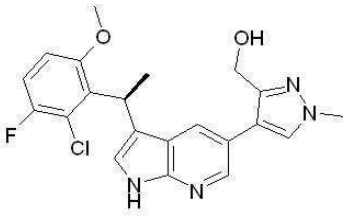


[0560]

[0561] 4-브로모-1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-카복실산(20.0 mg, 0.0913 mmol), NH<sub>4</sub>Cl(48.8 mg, 0.913 mmol), TBTU(58.6 mg, 0.183 mmol), DIPEA(0.159 ml, 0.913 mmol) 및 DMF(2 ml, 20 mmol)의 혼합물을 rt에서 10 분간 교반하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(3x)로 세척하여 카복실산 출발 물질을 제거하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켰다. 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(15.0 mg, 0.0348 mmol), (1,1'-비스-(다이페닐포스포노)-페로센) 팔라듐 다이클로라이드(3.34 mg, 0.00456 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(18.9 mg, 0.137 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(1 ml, 10 mmol)을 가하고 상기 혼합물을 95 °C로 30 분간 가열하였다. 상기 용액을 HPLC 정제에 직접 사용하였으며 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.80 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 3.66 (br. s., 3 H), 3.95 (s, 3 H), 5.11 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 8.07 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 442.14/444.14 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.37 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0562] 실시예 42: (4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-1-메틸-

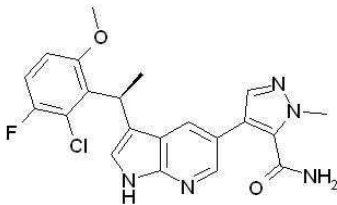
**1H-피라졸-3-일)메탄올**



[0563]

[0564] THF(3 ml, 40 mmol) 중의 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산(20.0 mg, 0.0976 mmol)의 용액에 THF(0.49 ml, 0.49 mmol) 중의 1.0 M의 BH<sub>3</sub>·THF를 가하고, 생성 용액을 밤새 60 °C로 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(3x)로 세척하여 카복실산 출발 물질을 제거하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켰다. 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(15.0 mg, 0.0348 mmol), (1,1'비스-(다이페닐포스포노)-페로센) 팔라듐 다이클로라이드(3.57 mg, 0.00488 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20.2 mg, 0.146 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(1 ml, 10 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 95 °C로 30 분간 가열하였다. 상기 용액을 HPLC 정제에 직접 사용하였으며 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.68 (br. s., 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.45-4.55 (m, 2 H), 5.10-5.16 (m, 1 H), 6.89 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.27 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 415.12/417.13 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.35 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

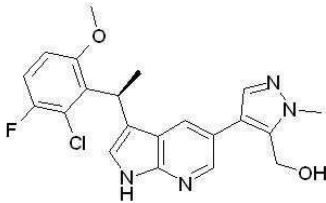
[0565] **실시예 43: 4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드**



[0566]

[0567] 4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-카복실산(20.0 mg, 0.0976 mmol), NH<sub>4</sub>Cl(52.2 mg, 0.976 mmol), TBTU(62.6 mg, 0.195 mmol), DIPEA(0.170 ml, 0.976 mmol) 및 DMF(2 ml, 20 mmol)의 혼합물을 rt에서 10 분간 교반하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(3x)로 세척하여 카복실산 출발 물질을 제거하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켰다. 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(15.0 mg, 0.0348 mmol), (1,1'비스-(다이페닐포스포노)-페로센) 팔라듐 다이클로라이드(3.57 mg, 0.00488 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20.2 mg, 0.146 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(1 ml, 10 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 95 °C로 30 분간 가열하였다. 상기 용액을 HPLC 정제에 직접 사용하였으며 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.79 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 3.70 (br. s., 3 H), 3.99 (s, 3 H), 5.09-5.16 (m, 1 H), 6.90 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.59 (br. s., 1 H), 8.20 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 428.11/430.12 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.34 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

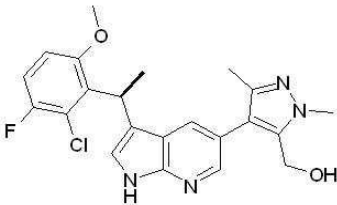
[0568] **실시예 44: (4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올**



[0569]

[0570] THF(3 ml, 40 mmol) 중의 4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-카복실산(20.0 mg, 0.0976 mmol)의 용액에 THF(0.49 ml, 0.49 mmol) 중의 1.0 M의 BH<sub>3</sub>·THF를 가하고, 생성 용액을 밤새 60 °C로 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(3x)로 세척하여 카복실산 출발 물질을 제거하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켰다. 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(15.0 mg, 0.0348 mmol), (1,1'비스-(다이페닐포스피노)-페로센) 팔라듐 다이클로라이드(3.57 mg, 0.00488 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20.2 mg, 0.146 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(1 ml, 10 mmol)을 가하고 상기 혼합물을 95 °C로 30 분간 가열하였다. 상기 용액을 HPLC 정제에 직접 사용하였으며 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.67 (br. s., 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.55 (s, 2 H), 5.08-5.17 (m, 1 H), 6.90 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 8.15-8.22 (m, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 415.13/417.13 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.37 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

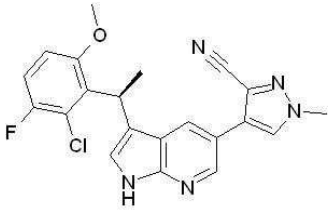
[0571] 실시예 45: 4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올



[0572]

[0573] THF(3 ml, 30 mmol) 중의 4-브로모-1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-카복실산(20.0 mg, 0.0913 mmol)의 용액에 THF(0.456 ml, 0.456 mmol) 중의 1.0 M의 BH<sub>3</sub>·THF를 가하고, 상기 혼합물을 밤새 60 °C로 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(3x)로 세척하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켰다. 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(15.0 mg, 0.0348 mmol), (1,1'비스-(다이페닐포스피노)-페로센) 팔라듐 다이클로라이드(3.34 mg, 0.00456 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(18.9 mg, 0.137 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(1 ml, 10 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 95 °C로 30 분간 가열하였다. 상기 용액을 HPLC 정제에 직접 사용하였으며 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 3.64 (br. s., 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 5.05-5.15 (m, 1 H), 6.88 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.38 (br. s., 1 H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 429.14/431.15 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.38 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

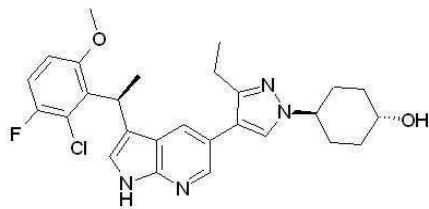
[0574] 실시예 46: 4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-1-메틸-1H-피라졸-3-카보나이트릴



[0575]

[0576] DMF(2 ml, 20 mmol) 중의 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카복사미드(10.0 mg, 0.0490 mmol)의 용액에 0 °C에서 염화 티오닐(0.1 ml, 1 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 rt로 가온하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(3x)로 세척하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켰다. 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(10.0 mg, 0.0232 mmol), (1,1'비스-(다이페닐포스피노)-페로센) 팔라듐 다이클로라이드(1.79 mg, 0.00245 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.0 mg, 0.0724 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(1 ml, 10 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 극초단파 반응기에서 100 °C에서 30 분간 가열하였다. 상기 용액을 HPLC 정제에 직접 사용하였으며 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.80 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 3.72 (br. s., 3 H), 4.00 (s, 3 H), 5.15 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 410.05/412.06 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 4.08 min (polar\_5min, ZQ3).

[0577] 실시예 47: 트랜스-4-(4-(3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3-에틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올



[0578]

[0579] 실시예 5에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.40-1.54 (m, 2 H), 1.79 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.83-1.94 (m, 2 H), 2.05-2.16 (m, 4 H), 2.51 (qd, J = 7.5, 2.7 Hz, 2 H), 3.62 (br. s., 3 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 4.11 (tt, J = 11.8, 3.6 Hz, 1 H), 5.09 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1 H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.05-8.14 (m, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 497.31/499.31 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.28 min (polar\_2min, UPLC-ACQUITY).

[0580] 트랜스-4-[3-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올

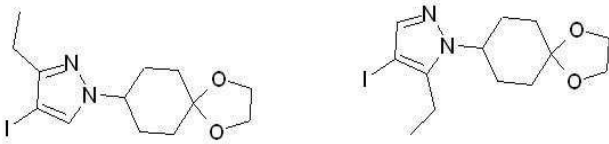
[0581] THF(10 ml, 100 mmol) 중의 트랜스-4-(3-에틸-4-요오도-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올(150.0 mg, 0.4685 mmol)의 용액에 rt에서 THF(0.70 ml, 1.4 mmol) 중의 2M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.31 ml, 1.9 mmol)으로 급냉시키고, rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 상기 물질을 다음 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0582] 트랜스-4-(3-에틸-4-요오도-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올

[0583] 1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일)-3-에틸-4-요오도-1H-피라졸(300.0 mg, 0.8282 mmol), 피리디늄 p-톨루엔설포네이트(416.3 mg, 1.656 mmol), 아세톤(10 ml, 200 mmol) 및 H<sub>2</sub>O(10 ml, 800 mmol)의 혼합물을 밤새 70 °C로 가열하여 케톤을 형성시켰다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하고, 이어서 0.5M HCl로 세척하였다. 유기층을 진공 하에서 건조시키고, EtOH(7 ml, 100 mmol)

에 재용해하고, 붕수소화 나트륨(47.00 mg, 1.242 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반 하였다. 상기 물질을 진공 하에서 농축시키고, DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 15 내지 40% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카겔 상에 건조-로딩하였다. 시스 생성물이 먼저 용출된 다음 트랜스 생성물이 용출되었다. 상기 순수한 트랜스 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.14-1.21 (m, 3 H), 1.37-1.50 (m, 2 H), 1.75-1.89 (m, 2 H), 1.98-2.11 (m, 4 H), 2.57 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 3.63 (m,  $J$  = 10.8, 10.8, 3.7, 3.4 Hz, 1 H), 4.08 (tt,  $J$  = 12.0, 3.6 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H).

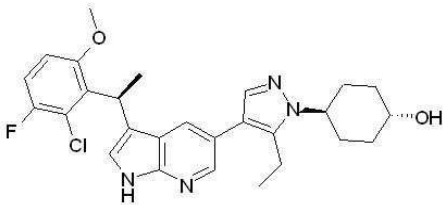
[0584] 1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일)-3-에틸-4-요오도-1H-피라졸 및 1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일)-5-에틸-4-요오도-1H-피라졸



[0585]

[0586] 5-에틸-4-요오도-1H-피라졸(500.0 mg, 2.252 mmol), 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일 4-메틸벤젠설포네이트(914.5 mg, 2.928 mmol), 수소화 나트륨(64.85 mg, 2.702 mmol) 및 DMF(7.0 ml, 91 mmol)의 혼합물을 밤새 85  $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물(3 x)로 세척하였다. 유기층을 10 내지 20% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 2 개의 구조 이성체들이 모두 함께 용출되었다. 상기 분획들을 진공 하에서 농축시키고, MeOH에 재용해하고, SFC를 통해 정제시켰다. 각각의 순수한 구조 이성체를 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 3-에틸 이성체:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.18 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H), 1.64-1.78 (m, 2 H), 1.85 (m,  $J$  = 14.4, 3.3, 3.2, 3.2 Hz, 2 H), 1.98-2.12 (m, 4 H), 2.58 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 3.89-4.01 (m, 4 H), 4.11-4.22 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H). 5-에틸 이성체: 1.14 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H), 1.68-1.91 (m, 6 H), 2.16-2.33 (m, 2 H), 2.77 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 3.89-4.02 (m, 4 H), 4.21-4.34 (m, 1 H), 7.41 (s, 1 H).

[0587] 실시예 48: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-에틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올

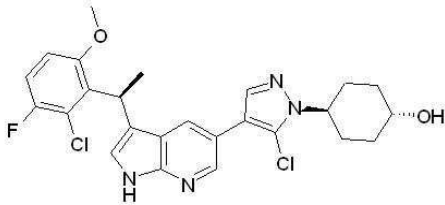


[0588]

[0589] 실시예 5에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.11 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3 H), 1.45-1.58 (m, 2 H), 1.79 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 1.93 (td,  $J$  = 6.6, 3.4 Hz, 2 H), 2.01-2.14 (m, 4 H), 2.55-2.72 (m, 2 H), 3.61 (br. s., 3 H), 3.66-3.73 (m, 1 H), 4.09-4.21 (m, 1 H), 5.09 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 6.89 (dd,  $J$  = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.09 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.35 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 8.09 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES $^+$ ):  $m/z$  = 497.18/499.18 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.43 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0590] 실시예 49: 트랜스-4-(5-클로로-4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올





[0591]

[0592] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.43-1.58 (m, 2 H), 1.81 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 1.93-2.07 (m, 4 H), 2.12 (dd,  $J$  = 12.8, 3.4 Hz, 2 H), 3.56-3.78 (m, 4 H), 4.34-4.46 (m, 1 H), 5.07-5.18 (m, 1 H), 6.90 (dd,  $J$  = 9.0, 3.9 Hz, 1 H), 7.10 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.37 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.72 (s, 2 H), 8.27 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 503.14/505.14 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.48 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0593] 1-(트랜스-4-{{[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시}사이클로헥실}-5-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸

[0594] rt에서 THF(1 ml, 20 mmol) 중의 1-(트랜스-4-{{[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시}사이클로헥실}-5-클로로-4-요오도-1H-피라졸(30.0 mg, 0.0680 mmol)의 용액에 THF(0.10 ml, 0.20 mmol) 중의 2M 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고 상기 혼합물을 20 분간 교반하였다. 상기 반응물을 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.045 ml, 0.27 mmol)으로 급냉시키고, rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 을 가하고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0.12 (s, 6 H), 0.93 (s, 9 H), 1.33 (s, 8 H), 1.46-1.60 (m, 2 H), 1.86-2.09 (m, 6 H), 3.70-3.82 (m, 1 H), 4.38 (ddd,  $J$  = 10.5, 5.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H).

[0595] 1-(트랜스-4-{{[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시}사이클로헥실}-5-클로로-4-요오도-1H-피라졸

[0596] THF(3 ml, 40 mmol) 중의 1-[4-(3급-부틸다이메틸실릴옥시)사이클로헥실]-4-요오도-1H-피라졸(50.0 mg, 0.123 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각시키고 사이클로헥산(0.107 ml, 0.160 mmol) 중의 1.5M의 LDA를 가하였다. 5 분간 교반 후에, THF 중의 헥사클로로에탄(35.0 mg, 0.148 mmol)의 용액을 가하고, 상기 혼합물을 -78 °C에서 30 분간 교반하였다. 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 을 가하여 급냉시키고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고, 유기층을 1 내지 3% EtOAc/헥산으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카 겔 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0.11 (s, 6 H), 0.93 (s, 9 H), 1.46-1.60 (m, 2 H), 1.88-2.08 (m, 6 H), 3.69-3.80 (m, 1 H), 4.32-4.43 (m, 1 H), 7.58 (s, 1 H).

[0597] 1-(트랜스-4-{{[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시}사이클로헥실}-4-요오도-1H-피라졸

[0598] 트랜스-4-(4-요오도-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올(1.00 g, 3.42 mmol), 3급-부틸다이메틸실릴 클로라이드(1.03 g, 6.85 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘(80 mg, 0.7 mmol), 이미다졸(699 mg, 10.3 mmol) 및 DCM(20 ml, 300 mmol)의 혼합물을 rt에서 20 분간 교반하였다. 상기 물질을 분별 깔때기로 옮기고, DCM 및 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 로 추출하였다. 유기층을 3% EtOAc/헥산으로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카겔 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. 전형적인 수율은  $\geq 95\%$ 이었다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 0.05 (s, 6 H), 0.86 (s, 9 H), 1.33-1.47 (m, 2 H), 1.70-1.91 (m, 4 H), 1.96 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 2 H), 3.58-3.75 (m, 1 H), 4.11-4.21 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 407.05 (100) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 3.22 min (v.v. non-polar\_5min, ZQ3).

[0599] 트랜스- 및 시스-4-(4-요오도피라졸-1-일)사이클로헥산올

[0600] 붕수소화 나트륨(0.29 g, 7.6 mmol)을 RT에서 질소 분위기 하에 4-(4-요오도피라졸-1-일)사이클로헥산올(4.50

g, 15.5 mmol)의 EtOH(20 ml) 용액에 가하였다. 상기 혼합물을 RT에서 2 시간 동안 교반하였다. 후처리: 용매를 증발시키고 잔사에 물을 가하고 EtOAc(3 x 60 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 회색 고체를 제공하였다. 상기 물질을 40% EtOAc/헥산으로 용출시킴으로써 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 획득된 첫 번째 반점(덜 극성임)은 시스 이성체로 확인되었고 획득된 두 번째(보다 극성임) 반점은 트랜스 이성체로 확인되었다. 한편으로, 상기 트랜스 이성체를 EtOAc/헥산으로부터의 재결정화에 의해 상술한 환원에서 수득된 시스/트랜스 이성체의 혼합물로부터 분리할 수 있다.

[0601] 시스-이성체: 회색 고체, mp. 98-99 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.63-1.74 (m, 4H), 1.87-1.96 (m, 4H), 2.09-2.19 (m, 2H), 4.07-4.20 (m, 2H), 7.50 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT135): δ = 143.57 (+), 131.11 (+), 64.88 (+), 60.69 (+), 55.47 (C<sub>quart</sub>), 31.59 (-), 27.09 (-).

[0602] 트랜스-이성체: 백색 고체, mp. 82-86 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.42-1.51 (m, 2H), 1.79 (brs, 1H), 1.77-1.99 (m, 2H), 2.09-2.22 (m, 4H), 3.74 (br.tt, J = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 4.13 (tt, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 0.4 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT135): δ = 143.79 (+), 131.40 (+), 69.37 (+), 60.57 (+), 55.43 (C<sub>quart</sub>), 33.93 (-), 30.94 (-). MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 293.11 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.58 min (polar\_5min, ZQ3).

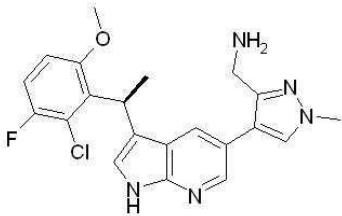
[0603] **4-(4-요오도피라졸-1-일)사이클로헥산은**

[0604] 아세톤(300 ml) 및 H<sub>2</sub>O(300 ml) 중의 1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일)-4-요오도-1H-피라졸(20.0 g, 59.8 mmol), 피리디늄 p-톨루엔설포네이트(30.1 g, 120 mmol)의 혼합물을 65 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(200 ml)와 H<sub>2</sub>O(100 ml) 사이에 분배하고 상기 층들을 분리시켰다. 수성 층을 EtOAc(3 x 100 ml)로 재추출하고, 합한 유기 분획들을 염수로 세척하고(1x), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 17.1 g(98% 수율)의 표제 화합물을 생성시켰다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.54 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.62 (tt, J = 4.0, 10.1 Hz, 1H), 2.64-2.38 (m, 6H), 2.36-2.24 (m, 2H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 291.00 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.37 min (polar\_5min, ZQ3).

[0605] **1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일)-4-요오도-1H-피라졸**

[0606] 무수 탈기된 DMF(600 ml) 중의 4-요오도피라졸(23.8 g, 123 mmol), 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일 4-메틸벤젠설포네이트(US 4,360,531에 따라 제조됨)(42.2 g, 135 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(60.0 g, 184 mmol)의 용액을 4 시간 동안 100 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 추가적인 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일 4-메틸벤젠설포네이트(5.20 g, 16.6 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(16.0 g, 49.1 mmol)로 충전하고 100 °C에서 추가로 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, EtOAc(400 ml)와 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액(200 ml) 사이에 분배시키고, 층들을 분리시켰다. 수성 층을 EtOAc(3 x 150 ml)로 재추출하고 합한 유기 분획들을 H<sub>2</sub>O(3 x 150 ml), 염수(1 x 100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 회색 고체 45 g을 생성시켰다. 상기 고체를 i-PrOH(250 ml)로부터 결정화하고 백색 결정을 소결 깔때기를 통해 여과하여 백색 고체(31 g, 76% 수율)로서 표제 화합물을 생성시켰다. 모액으로부터 결정의 두 번째 수확물은 약간 덜 순수하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.49 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.22 (tt, J = 4.2, 11.2 Hz, 1H), 3.99-3.95 (m, 4H), 2.18-1.99 (m, 4H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 334.93 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.74 min (polar\_5min, ZQ3).

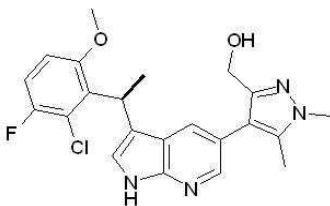
[0607] **실시예 50: 1-4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-1-메틸-1H-피라졸-3-일}메탄아민**



[0608]

[0609] (4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올(100.0 mg, 0.5235 mmol), 다이페닐포스포닉 아지드(0.141 ml, 0.654 mmol), 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(0.106 ml, 0.707 mmol) 및 DCM(5 ml, 80 mmol)의 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 상기 용액을 진공 하에서 건조시키고, 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(15.0 mg, 0.0348 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(2 mg, 0.002 mmol), (1,1'비스-(다이페닐포스포노)-페로센) 팔라듐 다이클로라이드(2 mg, 0.003 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(15.0 mg, 0.108 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(3 ml, 30 mmol)을 상기 플라스크에 가하였다. 상기 혼합물을 95 °C로 1 시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 60 °C로 냉각시키고, PPh<sub>3</sub>(30.0 mg, 0.114 mmol)을 가하였다. 상기 용액을 모든 아지드가 1차 아민으로 환원될 때까지 65 °C에서 가열하였다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 DCM 및 물로 pH = 2에서 추출하였다. 유기층을 제거하고, 수성 층을 포화된 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 pH = 9로 만들었다. 상기 물질을 DCM으로 추출하고, 유기층을 진공 하에서 농축시키고, MeOH(1 ml)에 재용해하고, HPLC를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.83 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.09 (q, J = 14.5 Hz, 2 H), 5.09-5.17 (m, 1 H), 6.92 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 414.02/416.01 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.77 min (polar\_5min, ZQ3).

[0610] 실시예 51: (4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올



[0611]

[0612] 실시예 34에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.81 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 5.13 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.40-7.46 (m, 1 H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 429.13/431.13 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.34 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

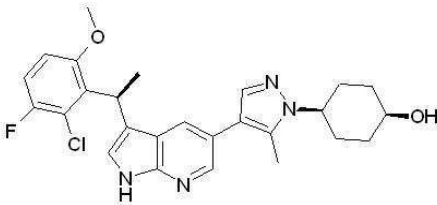
[0613] 4-브로모-3-({[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시}메틸)-1,5-다이메틸-1H-피라졸

[0614] THF(2 ml, 20 mmol) 중의 4-브로모-3-({[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시}메틸)-1-메틸-1H-피라졸(130.0 mg, 0.4258 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각시키고 사이클로헥산(0.85 ml, 1.3 mmol) 중의 1.5M의 LDA를 가하였다. 1 시간 동안 교반 후에, 메틸요오다이드(0.1 ml, 2 mmol)를 서서히 가하고, 상기 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하여 급냉시키고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고, 유기층을 진공 하에서 농축시켜 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.07 (s, 6 H), 0.86 (s, 9 H), 2.21 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.50 (s, 2 H).

[0615] 4-브로모-3-({[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시}메틸)-1-메틸-1H-피라졸

[0616] (4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올(100.0 mg, 0.5235 mmol), 3급-부틸다이메틸실릴 클로라이드(236.7 mg, 1.570 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘(12.79 mg, 0.1047 mmol), 1H-이미다졸(106.9 mg, 1.570 mmol) 및 DCM(40 ml, 700 mmol)의 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 물질을 분별 깔때기로 옮기고, DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기층을 2% EtOAc/헥산으로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카젤 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 305.06/307.06 (100/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.82 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0617] 실시예 52: 시스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산을



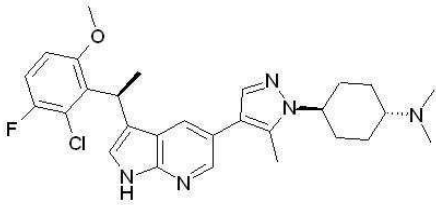
[0618]

[0619] 5-브로모-3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(200.0 mg, 0.5213 mmol), 1-(시스-4-{[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시}사이클로헥실)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸(328.8 mg, 0.7820 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(30.12 mg, 0.02606 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(216.1 mg, 1.564 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(10 ml, 100 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 95 °C로 가열하였다. 상기 용액을 rt로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(0.4344 ml, 5.213 mmol) 중의 12M의 HCl을 가하였다. 상기 물질을 진공 하에서 농축시키고, DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하였다. 유기층을 실리카젤 상에 건조-로딩하고 2 내지 4%(MeOH 중의 7N NH<sub>3</sub>)/DCM으로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 밝은 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.69-1.80 (m, 4 H), 1.82 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.94-2.05 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.32-2.46 (m, 2 H), 3.67 (br. s., 3 H), 4.02-4.08 (m, 1 H), 4.17-4.27 (m, 1 H), 5.08-5.17 (m, 1 H), 6.91 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.38-7.45 (m, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 483.16/485.18 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.46 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0620] 1-(시스-4-{[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시}사이클로헥실)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸

[0621] THF(20 ml, 200 mmol) 중의 1-(시스-4-{[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시}사이클로헥실)-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸(870.0 mg, 2.069 mmol)의 용액에 THF(6.367 ml, 8.278 mmol) 중의 1.3M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고, 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(1.696 ml, 10.35 mmol)으로 급냉시키고 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.12 (s, 6 H), 0.97 (s, 9 H), 1.33 (s, 9 H), 1.60-1.75 (m, 4 H), 1.83-1.92 (m, 2 H), 2.32-2.40 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 4.07-4.21 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H).

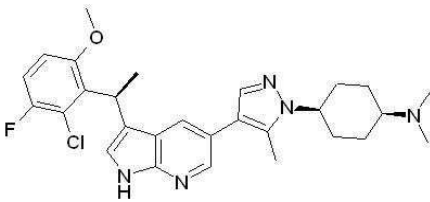
[0622] 실시예 53: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-다이메틸사이클로헥산아민



[0623]

[0624] 1,2-다이클로로에탄(3 ml, 40 mmol) 중의 4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산온(12.0 mg, 0.0250 mmol), 다이메틸아민 하이드로클로라이드(20.34 mg, 0.2495 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(10.58 mg, 0.04990 mmol) 및 트라이에틸아민(0.06 ml, 0.4 mmol)의 혼합물을 밀폐된 튜브에서 1 시간 동안 60 °C로 가열하였다. 상기 용액을 DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하고, 유기층을 3 내지 7%(MeOH 중의 7N NH<sub>3</sub>)/DCM으로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카젤 상에 로딩하였다. 시스 및 트랜스 생성물을 함유하는 분획들을 별도로 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.42-1.65 (m, 2 H), 1.82 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.95-2.19 (m, 6 H), 2.24 (s, 3 H), 2.36-2.42 (m, 6 H), 2.44-2.53 (m, 1 H), 3.66 (br. s., 3 H), 4.13-4.26 (m, 1 H), 5.12 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1 H), 7.10 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 510.25/512.25 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.18 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

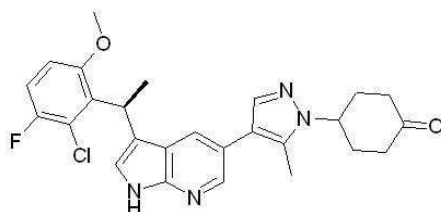
[0625] 실시예 54: 시스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-다이메틸사이클로헥산아민



[0626]

[0627] 상기 반응으로부터 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.77-1.94 (m, 7 H), 2.18-2.34 (m, 7 H), 2.58 (s, 6 H), 2.75 (dq, J = 7.1, 3.6 Hz, 1 H), 3.66 (br. s., 3 H), 4.38-4.49 (m, 1 H), 5.11 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1 H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 510.25/512.25 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.20 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0628] 실시예 55: 4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산온

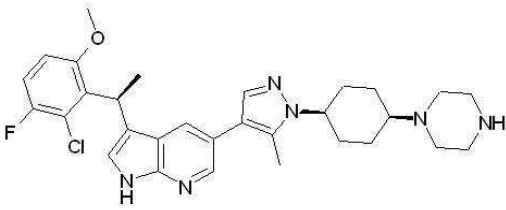


[0629]

[0630] 시스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산온(140.0 mg, 0.2899 mmol), 데스-마틴 피요오디난(184.4 mg, 0.4348 mmol) 및 DCM(10 ml, 200 mmol)의 용액을 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 물질을 DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하고 유기층을 2 내지 4% MeOH/DCM으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카 젤 상에 로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 갈색을 띤 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>):

m/z = 481.18/483.18 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.49 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

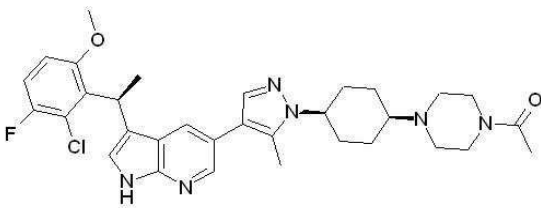
[0631] 실시예 56: 3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(5-메틸-1-[시스-4-(피페라진-1-일)사이클로헥실]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0632]

[0633] 4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산온(12.0 mg, 0.0250 mmol), 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트(46.47 mg, 0.2495 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(10.58 mg, 0.04990 mmol) 및 1,2-다이클로로에탄(3 ml, 40 mmol)의 혼합물을 밀폐된 튜브에서 1 시간 동안 60 °C로 가열하였다. 상기 용액을 DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하고, 유기층을 진공 하에서 농축시켰다. 상기 물질을 1,4-다이옥산(35 ml, 450 mmol)에 용해시키고, 1,4-다이옥산(1 ml, 4 mmol) 중의 4M의 HCl을 가하고, 상기 용액을 rt에서 4 시간 동안 교반하였다. 상기 물질을 진공 하에서 농축시키고, 5 내지 10%(MeOH 중의 7N NH<sub>3</sub>)/DCM으로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카겔 상에 로딩하였다. 상기 시스 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.59-1.77 (m, 4 H), 1.82 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.16-2.36 (m, 8 H), 2.57 (br. s., 4 H), 2.95 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 3.66 (br. s., 3 H), 4.28-4.38 (m, 1 H), 5.12 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 551.27/553.27 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.15 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

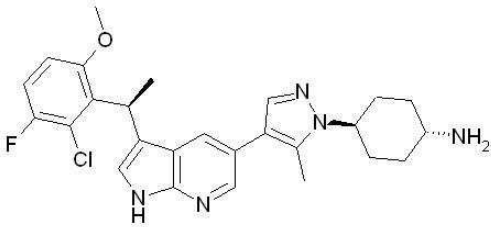
[0634] 실시예 57: 1-{4-[시스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥실]피페라진-1-일}에탄온



[0635]

[0636] 4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산온(12.0 mg, 0.0250 mmol), 1-아세틸피페라진(31.98 mg, 0.2495 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(10.58 mg, 0.04990 mmol) 및 1,2-다이클로로에탄(3 ml, 40 mmol)의 혼합물을 밀폐된 튜브에서 6 시간 동안 60 °C로 가열하였다. 상기 용액을 DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하고, 유기층을 3 내지 7%(MeOH 중의 7N NH<sub>3</sub>)/DCM으로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카겔 상에 로딩하였다. 상기 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.63-1.73 (m, 3 H), 1.81 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 2.10-2.14 (m, 4 H), 2.25-2.43 (m, 4 H), 2.58-2.66 (m, 4 H), 3.59-3.70 (m, 8 H), 4.34 (tdd, J = 9.3, 9.3, 4.7, 4.3 Hz, 1 H), 5.12 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 593.27/595.27 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.19 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0637] 실시예 58: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산아민



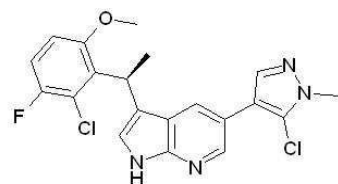
[0638]

[0639] 실시예 29에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.61-1.74 (m, 2 H), 1.81 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 2.04-2.15 (m, 4 H), 2.16-2.24 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 3.24 (tt,  $J$  = 11.9, 4.0 Hz, 1 H), 3.65 (br. s., 3 H), 4.20-4.32 (m, 1 H), 5.11 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1 H), 6.90 (dd,  $J$  = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.09 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.37 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.12 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 482.20/484.20 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.09 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0640] 트랜스-4-(4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산아민

[0641] 시스-4-(4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올(400.0 mg, 1.306 mmol), 트라이에틸아민(0.5463 ml, 3.920 mmol) 및 DCM(10 ml, 200 mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(0.2022 ml, 2.613 mmol)를 가하고, 상기 반응물을  $t_R$ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고, 이를 pH = 5로 연마하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시키고, DMF(5 ml, 60 mmol)에 재용해하고, 나트륨 아지드(169.9 mg, 2.613 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 90 °C로 3 시간 동안 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고, 물로 세척하였다 (2 x). 유기층을 진공 하에서 농축시키고, 1,4-다이옥산(5 ml, 60 mmol)에 재용해하고,  $\text{PPh}_3$ (514.0 mg, 1.960 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 70 °C로 3 시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고, 이를 pH = 2로 연마하였다. 상기 유기층을 버리고, DCM을 더 가하고, 수성층을 pH = 9로 연마하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 밝은 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 306.04 (100) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 0.89 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0642] 실시예 59: 3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(5-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



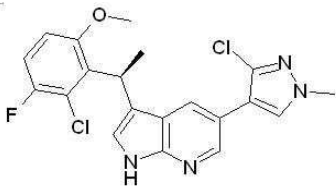
[0643]

[0644] 앞서 탈기된 4:1 다이옥산:물(1.0 ml) 중의 4-브로모-5-클로로-1-메틸-1H-피라졸(10.2 mg, 0.0522 mmol), 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시-페닐)-에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(15 mg, 0.035 mmol), 탄산 칼륨(14.4 mg, 0.104 mmol) 및 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센팔라듐(II) 다이클로라이드, 다이클로로메탄(1.42 mg, 0.00174 mmol)의 용액을 배기하고  $\text{N}_2$ (2x)로 충전하고 극초단파 환경[바이오테이지(Biotage), 100 °C, 30 분, 고 흡수] 하에서 가열하였다. 이어서 상기 반응물을 추가적인 4-브로모-5-클로로-1-메틸-1H-피라졸(10.2 mg, 0.0522 mmol)로 충전하고  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.01 mg, 0.00174 mmol)로 충전하고 배기하고  $\text{N}_2$ (2x)로 충전하고 극초단파 환경[바이오테이지, 100 °C, 30 분, 고 흡수] 하에서 가열하였다. 작은 수 층을 MW 바이알로부터 제거하고 조 물질 샘플을 HPLC에 의해 정제시켜 회색 고체로서 표제 화합물을 생성시켰다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.80 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 3.64 (br. s., 3H), 3.88 (s, 3H), 5.11 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 4.0, 8.6 Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J$  = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 8.22-8.29 (m, 1H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  419.05, 421.03 (76/24) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 3.70 min (polar\_5min, ZQ3).

[0645] 4-브로모-5-클로로-1-메틸-1H-피라졸

[0646] H<sub>2</sub>O(20.4 ml) 중의 12.0 M의 HCl 중의 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-아민(2.04 g, 11.6 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고 10 분의 기간에 걸쳐 H<sub>2</sub>O(18.0 ml) 중의 나트륨 나이트라이트(0.880 g, 12.7 mmol)의 용액으로 충전하였다. 상기 반응물을 0 °C에서 추가로 10 분 동안 교반하고 이어서 H<sub>2</sub>O(10.2 ml) 중의 12.00 M의 HCl 중의 제 1 구리 모노클로라이드(1.15 g, 11.6 mmol)의 용액에 나누어 가하고 rt에서 추가로 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 CHCl<sub>3</sub>과 H<sub>2</sub>O 사이에 분배시키고 분리시켰다. 수성층을 CHCl<sub>3</sub>(3x)로 재추출하고 합한 유기 분획들을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 조황색 고체를 실리카 젤 상에서 크로마토그래피[ISCO 콤비플래시(Combiflash), 24 g 카트리지, 100% 헵탄 → 헵탄 중의 30.7% EtOAc로 용출]에 의해 정제시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 생성시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.48 (s, 1H), 3.88 (s, 3H). MS (ES+): m/z 194.92, 196.95, 198.94 (100/68/17) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.07 min (polar\_5min, ZQ3).

[0647] 실시예 60: 3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(3-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0648]

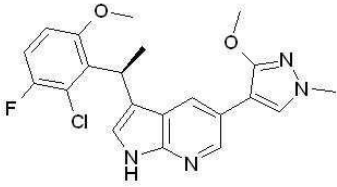
[0649] 앞서 탈기된 4:1 다이옥산:물(1.0 ml) 중의 4-브로모-3-클로로-1-메틸-1H-피라졸(0.0136 g, 0.0697 mmol), 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시-페닐)-에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.020 g, 0.046 mmol), 탄산 칼륨(0.0193 g, 0.139 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(5.37 mg, 0.00464 mmol)의 용액을 배기하고 N<sub>2</sub>(2x)로 충전하고 극초단파 환경[바이오테이지, 100 °C, 30 분, 고 흡수] 하에서 가열하였다. 이를 길슨(Gilson) HPLC에 의해 정제하였다. 합한 분획들을 진공 하에서 농축시켜 회색 고체로서 표제 화합물을 생성시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.80 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 3.60-3.71 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.11 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 4.2, 9.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.72-7.77 (m, 2H), 7.80 (s, 2H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 2H). MS (ES+): m/z 419.05, 421.03 (76, 24) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.84 min (polar\_3min, TOF)

[0650] 4-브로모-3-클로로-1-메틸-1H-피라졸

[0651] H<sub>2</sub>O(14.8 ml) 중의 12.0 M의 HCl 중의 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-아민(1.48 g, 8.40 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고 10 분의 기간에 걸쳐 H<sub>2</sub>O(13.0 ml) 중의 나트륨 나이트라이트(0.637 g, 9.24 mmol)의 용액으로 충전하였다. 상기 반응물을 0 °C에서 추가로 10 분 동안 교반하고 이어서 H<sub>2</sub>O(7.39 ml) 중의 12.00 M의 HCl 중의 제 1 구리 모노클로라이드(0.831 g, 8.40 mmol)의 용액에 나누어 가하고 rt에서 추가로 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 CHCl<sub>3</sub>과 H<sub>2</sub>O 사이에 분배시키고 분리시켰다. 수성층을 CHCl<sub>3</sub>(3x)로 재추출하고 합한 유기 분획들을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 반응물을 실리카 젤 상에서 크로마토그래피[ISCO 콤비플래시, 24 g 카트리지, 100% 헵탄 → 헵탄 중의 50% EtOAc로 용출]에 의해 정제시켜 586 mg, 36% 수율의 백색 고체로서 표제 화합물을 생성시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.85 (s, 3H), 7.36 (s, 1H). MS (ES+): m/z 194.98, 196.96, 198.94 (100/68/17) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.98 min (polar\_5min, ZQ3).

[0652] 실시예 61: 3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘





[0653]

[0654] 앞서 탈기된 4:1 다이옥산:물(1.50 ml) 중의 4-브로모-3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸(0.0399 g, 0.209 mmol), 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시-페닐)-에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.0300 g, 0.0697 mmol), 탄산 칼륨(0.0289 g, 0.209 mmol) 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 다이클로라이드·다이클로로메탄(2.84 mg, 0.00348 mmol)의 용액을 배기하고 N<sub>2</sub>(2x)로 충전하고 극초단파 조건[바이오테이지, 100 °C, 30 분, 고 흡수] 하에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 추가량의 4-브로모-3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸(0.0399 g, 0.209)에 이어서 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(4.02 mg, 0.00348 mmol)로 충전하고 배기하고 N<sub>2</sub>(3x)로 충전하고 극초단파 조건[바이오테이지, 100 °C, 45 분, 고 흡수] 하에서 가열하였다. 다이옥산 층을 제거하고 CHCl<sub>3</sub>로 희석하고 실리카 젤로 충전하였다. 이어서 상기 샘플을 실리카 젤 상에서 크로마토그래피에 의해 건조 로딩하고 정제하였다[ISCO 콤비플래시, 12 g 카트리지, 100% DCM → DCM 중의 5% MeOH]. 이는 희색 고체로서 표제 화합물을 생성시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.07 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.83-6.91 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.83 (br. s., 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 415.06, 417.07 (76/24) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.97 min (polar\_5min, ZQ3).

[0655] 4-브로모-3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸

[0656] MeOH(50.0 ml) 중의 3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸(0.500 g, 4.46 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고 피리디늄 트라이브로마이드(1.43 g, 4.46 mmol)로 나누어 충전하였다. 상기 용액을 0 °C에서 1 시간 동안, 이어서 rt에서 추가로 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(2.5 ml)로 충전하고 H<sub>2</sub>O로 희석하고 CHCl<sub>3</sub>(3x)로 추출하였다. 합한 유기 분획들을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 적색 오일로서 표제 화합물을 생성시켰다. 상기 물질을 다음 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 3.66 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.30 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 190.98, 192.99 (49.5/50.5) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.29 min (polar\_5min, ZQ3).

[0657] 3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸

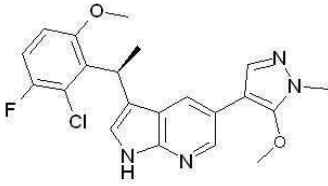
[0658] 무수 DMF(3.0 ml) 중의 1-메틸-1,2-다이하이드로-3H-피라졸-3-온(0.200 g, 2.04 mmol) 및 탄산 칼륨(0.564 g, 4.08 mmol)의 용액을 메틸 4-메틸벤젠설포네이트(0.308 ml, 2.04 mmol)로 충전하고 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(16 ml) 중의 2.0 M의 HCl에 붓고, 석유 에테르(3x)로 추출하였다. 수성층을 알칼리가 될 때까지 고체 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 충전하고 다이에틸 에테르(3x)로 추출하였다. 합한 에테레이트 분획들을 H<sub>2</sub>O(1x), 염수(1x)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 등명한 황색 오일로서 표제 화합물 115 mg, 50.3% 수율을 생성시켰다. 상기 샘플을 추가의 정제 없이 다음 단계에 취하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 3.70 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 113.01 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.37 min (polar\_5min, ZQ3).

[0659] 1-메틸-1,2-다이하이드로-3H-피라졸-3-온

[0660] 무수 THF(17.7 ml) 중의 메틸 2-클로로프로프-2-에노에이트(3.00 g, 24.9 mmol)의 용액을 rt에서 5 분의 기간에 걸쳐 N-메틸하이드라진(2.65 ml, 49.8 mmol)으로 적가 충전하였다. 상기 반응물을 rt에서 추가로 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 H<sub>2</sub>O 사이에 분배하고 분리시켰다. 수성 층을 EtOAc(3x)로 재추출하고 합한 유기 분획들을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 희색 고체로서 2.05 g, 84%

수율의 표제 화합물을 생성시켰다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 취하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.65$  (s, 3H), 5.49 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  99.32 [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 1.19$  min (polar\_5min, ZQ3).

[0661] 실시예 62: 3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(5-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0662]

[0663] 앞서 탈기된 4:1 다이옥산:물(1.00 ml) 중의 4-브로모-5-메톡시-1-메틸-1H-피라졸(0.0133 g, 0.0697 mmol), 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시-페닐)-에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.020 g, 0.046 mmol), 탄산 칼륨(0.0193 g, 0.139 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센팔라듐(II) 다이클로라이드, 다이클로로메탄(3.79 mg, 0.00464 mmol)의 용액을 배기하고  $\text{N}_2$ (2x)로 충전하고 극초단파 조건[바이오테이지, 100 °C, 30 분, 고 흡수] 하에서 가열하였다. 이를 길슨 HPLC에 의해 추가로 정제하였다. 합한 분획들을 진공 하에서 농축시켜 회색 고체로서 표제 화합물을 생성시켰다.

[0664]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.80$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.67 (br. s., 2H), 3.72 (s, 3H), 5.07-5.16 (m, 1H), 6.91 (dd,  $J = 4.2, 9.0$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.8, 8.8$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.67 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  415.09, 417.07 [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 3.95$  min (polar\_5min, ZQ3)

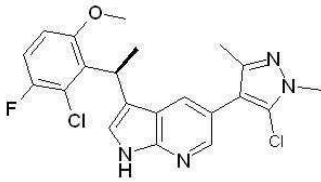
[0665] 4-브로모-5-메톡시-1-메틸-1H-피라졸

[0666] MeOH(50.0 ml) 중의 5-메톡시-1-메틸-1H-피라졸(0.500 g, 4.46 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고 피리디늄 트라이브로마이드(1.43 g, 4.46 mmol)로 나누어 충전하였다. 상기 용액을 0 °C에서 1 시간 동안, 이어서  $t_R$ 에서 추가로 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된  $\text{NaHCO}_3$ (2.5 ml)로 충전하고  $\text{H}_2\text{O}$ 로 희석하고  $\text{CHCl}_3$ (3x)로 추출하였다. 합한 유기 분획들을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 적색 오일로서 647 mg, 76% 수율의 표제 화합물을 생성시켰다. 상기 물질을 다음 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.66$  (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.30 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  190.98, 192.99 (49.5/50.5) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 3.33$  min (polar\_5min, ZQ3).

[0667] 5-메톡시-1-메틸-1H-피라졸

[0668] 무수 DMF(3.0 ml) 중의 1-메틸-1H-피라졸-5-올(0.250 g, 2.55 mmol) 및 탄산 칼륨(0.704 g, 5.10 mmol)의 용액을 메틸 4-메틸벤젠설포네이트(0.384 ml, 2.55 mmol)로 충전하고  $t_R$ 에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (20.0 ml) 중의 2.0 M의 HCl에 붓고, 석유 에테르(3x)로 추출하였다. 수성층을 알칼리가 될 때까지  $\text{NaHCO}_3$ 로 충전하고 다이에틸 에테르(3x)로 추출하였다. 합한 에테레이트 분획들을  $\text{H}_2\text{O}$ (1x), 염수(1x)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 등명한 황갈색 오일로서 표제 화합물을 생성시켰다. 상기 샘플을 추가의 정제 없이 다음 단계에 취하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.58$  (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.63 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  113.0 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 2.46$  min (nonpolar\_5min, ZQ3).

[0669] 실시예 63: 5-(5-클로로-1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0670]

[0671] 앞서 탈기된 4:1 다이옥산:물(1.50 ml) 중의 4-브로모-5-클로로-1,3-다이메틸-1H-피라졸(0.0219 g, 0.104 mmol), 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시-페닐)-에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.030 g, 0.070 mmol), 탄산 칼륨(0.0289 g, 0.209 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(8.04 mg, 0.00697 mmol)의 용액을 배기하고 N<sub>2</sub>(2x)로 충전하고 극초단파 환경[바이오테이지, 100 °C, 30 분, 고 흡수] 하에서 가열하였다. 이를 길슨 HPLC에 의해 추가로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 생성시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.82 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.66 (br. s., 3H), 3.84 (s, 3H), 5.12 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 4.2, 9.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 433.03, 435.01 (76/24) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 4.25 min (polar\_5min, ZQ3).

[0672] 4-브로모-5-클로로-1,3-다이메틸-1H-피라졸

[0673] 사염화 탄소(2.0 ml) 중의 5-클로로-1,3-다이메틸-1H-피라졸(0.500 g, 3.83 mmol)의 용액을 NBS(0.750 g, 4.21 mmol)로 충전하고 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카젤로 충전하고 실리카 젤 상에서 크로마토그래피[ISCO 콤비플래시, 12 g 카트리지, 100% 헵탄 → 헵탄 중의 10% EtOAc로 용출]에 의해 정제시켜 419 mg, 52% 수율의 백색 고체로서 표제 화합물을 생성시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.23 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 208.96, 210.93 (76/24) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.62 min (polar\_5min, ZQ3).

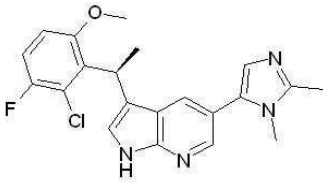
[0674] 실시예 64: 3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0675]

[0676] 앞서 탈기된 4:1 다이옥산:물(1.50 ml) 중의 5-요오도-1-메틸-1H-이미다졸(0.0217 g, 0.104 mmol), 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시-페닐)-에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.0300 g, 0.070 mmol), 탄산 칼륨(0.0289 g, 0.209 mmol) 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 팔라듐(II) 다이클로라이드, 다이클로로메탄(2.84 mg, 0.00348 mmol)의 용액을 배기하고 N<sub>2</sub>(2x)로 충전하고 극초단파 조건[바이오테이지, 100 °C, 30 분, 고 흡수] 하에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc와 H<sub>2</sub>O 사이에 분배하고 분리시켰다. 수성 층을 EtOAc(3x)로 역 추출하고 합한 유기 분획들을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켜 조 갈색 오일을 생성시켰다. 상기 조 물질을 실리카 젤 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다[ISCO 콤비플래시, 12 g 카트리지, 100% DCM → DCM 중의 8% MeOH] 이는 회색 고체로서 표제 화합물을 생성시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.82 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.66 (br. s., 3H), 5.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 4.2, 9.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 385.11, 387.07 (76/24) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.87 min (polar\_5min, ZQ3).

[0677] 실시예 65: 3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-5-(1,2-다이메틸-1H-이미다졸-5-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0678]

[0679] 앞서 탈기된 4:1 다이옥산:물(1.50 ml) 중의 5-브로모-1,2-다이메틸-1H-이미다졸(0.0183 g, 0.104 mmol), 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시-페닐)-에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.030 g, 0.070 mmol), 탄산 칼륨(0.0289 g, 0.209 mmol) 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 다이클로라이드, 다이클로로메탄(2.84 mg, 0.00348 mmol)의 용액을 배기하고 N<sub>2</sub>(2x)로 충전하고 극초단파 조건[바이오테이지, 100 °C, 30 분, 고 흡수] 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 길슨 HPLC에 의해 정제시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 생성시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 4.3, 9.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.0, 9.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 399.12, 401.11 (76/24) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.77 min (polar\_5min, ZQ3).

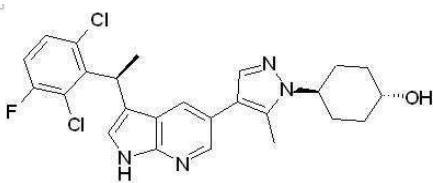
[0680] 실시예 66: (2R)-3-(4-{3-[(1S)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-1,2-다이올



[0681]

[0682] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.87 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 3.49-3.60 (m, 2 H), 3.96-4.08 (m, 2 H), 4.09-4.19 (m, 1 H), 5.27 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 1.5 Hz, 2 H), 8.01 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 477.13/479.14 (100/68) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.36 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY)

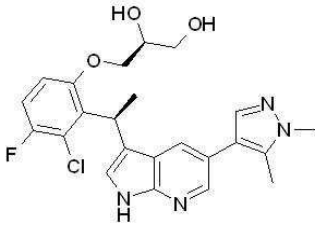
[0683] 실시예 67: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올



[0684]

[0685] 실시예 5에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.44-1.57 (m, 2 H), 1.88 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.92-2.13 (m, 6 H), 2.18 (s, 3 H), 3.67 (tt, J = 10.9, 4.2 Hz, 1 H), 4.18 (tt, J = 11.0, 4.4 Hz, 1 H), 5.28 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.15-7.22 (m, 2 H), 7.32 (br. s., 1 H), 7.41 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 8.17 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 487.15/489.15 (100/68) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.48 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0686] 실시예 68: (2S)-3-(3-클로로-2-{(1S)-1-[5-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]에틸}-4-플루오로페녹시)프로판-1,2-다이올



[0687]

[0688]

1,4-다이옥산(2 ml) 대 H<sub>2</sub>O(0.5 ml)의 4:1 혼합물 중의 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-6-[[4R]-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메톡시)-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(29.2 mg, 0.0500 mmol), 1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-보론산, 피나콜 에스터(20.7 mg, 0.0885 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(2.8 mg, 0.0024 mmol) 및 탄산 칼륨(33.2 mg, 0.240 mmol)의 현탁액에 극초단파 가열[바이오테이지, 95 °C]을 20 분간 가하였다. 상기 반응물에 다시 추가로 20 분 동안 극초단파 가열을 가하여, 보호된 중간체, 3급-부틸 3-[(1S)-1-(2-클로로-6-[[4R]-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메톡시)-3-플루오로페닐)에틸]-5-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트를 생성시켰다. 상기 극초단파 바이알을 개방하고, 1,4-다이옥산(1 ml, 4 mmol) 중의 4.0 M의 HCl을 상기 교반 현탁액에 가하고, 상기 반응물을 rt에서 1 시간 동안 교반하여, BOC-보호된 중간체, 3급-부틸 3-[(1S)-1-(2-클로로-6-[(2S)-2,3-다이하이드록시프로필]옥시)-3-플루오로페닐)에틸]-5-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트를 생성시켰다. 37% HCl(1 ml, 10 mmol)을 가하고 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 추가적인 37% HCl(1 ml, 10 mmol)을 가하고 상기 반응물을 rt에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 상기 샘플을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>와 MeOH의 혼합물에 용해시키고, 주사기 필터에 통과시켜 과잉의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 제거하고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 예비-충전된 실리카 로딩 카트리지[RediSepRf, 5 그램] 상에 흡착시키고, 0 내지 20% 7N NH<sub>3</sub>(MeOH):EtOAc의 용매 구배로 용출시키면서, 상기 텔레다인/ISCO 정제 시스템[RediSepRf 4 그램 실리카]을 사용하여 정제시켰다. 생성물 함유 분획들을 합하고 진공 하에서 농축시켰다. 상기 샘플을 MeOH에 용해시키고, 주사기 여과하고, 산성 조건(TFA) 하에서 MDP를 사용하여 두 번째 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 합하고 진공 하에서 농축시켰다. 상기 샘플을 최소 MeOH에 용해하고, 주사기 여과하고, 산성 조건(폼산) 하에서 HPLC를 사용하여 세 번째 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 합하고 진공 하에서 농축시켜, 등명한 무색 필름으로서 표제 물질을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.10 (br s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 5.12 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.83 (d, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 459.08/461.03 (100/74) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.93 min (ZQ3, polar\_5min).

[0689]

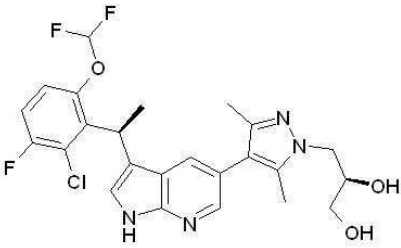
**3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-6-[[4R]-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메톡시)-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트**

[0690]

DMF(3 ml) 중의 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-하이드록시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(84.5 mg, 0.180 mmol) 및 탄산 칼륨(104.5 mg, 0.7561 mmol)의 현탁액에, DMF(2 ml) 중의 ((4S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트(103.6 mg, 0.3618 mmol)을 가하고 상기 반응 혼합물을 총 23 시간 동안 60 °C로 가열하였다. EtOAc를 가하여 상기 반응 혼합물을 희석하고 표준 수성 후처리를 수행하였다. 합한 유기 층들을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 예비-충전된 실리카 젤 로딩 카트리지[RediSepRf 5 그램] 상에 흡착시키고 5 내지 20% EtOAc:헵탄 용매 시스템으로 용출시키면서, 상기 텔레다인/ISCO 시스템[RediSepRf 12 g 골드 실리카]을 사용하여 정제시켰다. 생성물 함유 분획들을 합하고 진공 하에서 농축시켰다. 상기 수득된 물질을 MeOH에 용해시키고, 주사기 여과하고, 산성 조건(폼산) 하에서 MDP를 사용하여 두 번째 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 합하고 진공 하에서 농축시켜 등명한 무색 필름으로서 표제 물질을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.1, 8.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 4.92 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.31 (quint, J = 5.7 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.46 (br s, 1H), 1.76 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.69

(s, 9H), 1.36 (d, J = 5.3 Hz, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 605.30/606.98/608.99 (23/61/9) [MH<sup>+</sup>+Na]. HPLC: t<sub>R</sub> 4.15 min (ZQ3, nonpolar\_5min).

[0691] 실시예 69: (2R)-3-[4-(3-((1S)-1-(2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올



[0692]

[0693] 3급-부틸 5-브로모-3-((1S)-1-(2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(10.0 mg, 0.0192 mmol), 1-[[4(R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸]-3,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸(12.9 mg, 0.0385 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.1 mg, 0.00096 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.98 mg, 0.00577 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(0.7 ml, 8 mmol)의 혼합물을 극초단파 반응기에서 100 °C에서 45 분간 가열하였다. H<sub>2</sub>O(0.04 ml, 0.5 mmol) 중의 12M의 HCl을 가하고, 상기 용액을 40 °C로 20 분 동안 가열하였다. 상기 용액을 HPLC 정제에 바로 사용하였으며 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.84 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 3.50-3.61 (m, 2 H), 3.96-4.10 (m, 2 H), 4.13-4.19 (m, 1 H), 5.07-5.15 (m, 1 H), 6.43 (br. s., 1 H), 7.12 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1 H), 7.19 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.96-8.04 (m, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 509.15/511.15 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.33 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0694] 3급-부틸 5-브로모-3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트

[0695] 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-하이드록시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(1.00 g, 2.13 mmol), 클로로다이플루오로아세트산 에틸 에스터(2.700 ml, 21.29 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(882.7 mg, 6.387 mmol) 및 DMF(40 ml, 500 mmol)의 혼합물을 밀폐된 튜브에서 6 시간 동안 70 °C로 가열하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고 물로 세척하였다(3x). 유기층을 3 내지 10% EtOAc/헥산으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 밝은 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.67-1.69 (m, 9 H), 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 4.94-5.03 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 7.15 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 1 H), 7.22-7.28 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 519.03/521.03 (75/100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.93 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0696] 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-하이드록시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트

[0697] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40 ml) 중의 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(6-[(3급-부톡시카보닐)옥시]-2-클로로-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(1.982 g, 3.478 mmol)의 용액을 피페리딘(12 ml, 120 mmol)으로 충전하고 rt에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고 0.5N HCl(4 x 50 ml)로 세척하였다. 합한 유기층들을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 예비-충전된 실리카 젤 로딩 카트리지[RediSepRf 5 그램] 상에 흡착시키고 10 내지 50% EtOAc:헥산 용매 구배로 용출시키면서, 상기 텔레다인/ISCO 시스템[RediSepRf 12 g 실리카]을 사용하여 정제시켰다. 목적하는 생성물 함유 분획들을 함께 모으고 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 물질을 제공하였다. <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 8.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 4.93 (qd, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.68 (s, 9H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 412.78/414.75/416.76 (75/100/27) [MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 4.13 min (ZQ3, polar\_5min).

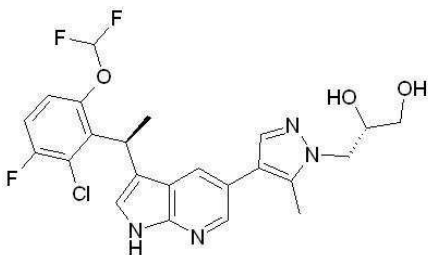
[0698] 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(6-[(3급-부톡시카보닐)옥시]-2-클로로-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트

[0699] THF(15 ml) 중의 2-[(1S)-1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)에틸]-3-클로로-4-플루오로페놀(708.2 mg, 1.916 mmol)의 저온 용액(-40 °C)에 NaH(무기 오일 중의 60% 분산액)(311.9 mg, 7.798 mmol)를 나누어 가하였다. 상기 반응 혼합물을 1 시간의 기간에 걸쳐 -10 °C로 가온하고, 그 후에 이를 다시 -40 °C로 냉각시켰다. THF(3 ml) 중의 다이-3급-부틸다이카보네이트(1.786 g, 8.183 mmol)의 용액을 가하고 상기 반응물을 17 시간의 기간에 걸쳐 rt로 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을 다시 0 °C로 냉각시키고, 그 후에 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl을 가하였다. rt로 가온 후에, EtOAc 및 물을 가하고, 표준 수성 후처리를 수행하였다. 합한 유기층들을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 농후한 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.0, 8.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 4.80 (qd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.38 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 513.02/515.02/517.02 (72/100/31) [MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.10 min (UPLC-ACQUITY, polar\_3min).

[0700] 2-[(1S)-1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)에틸]-3-클로로-4-플루오로페놀

[0701] -78 °C로 냉각된, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25 ml) 중의 5-브로모-3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)-에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(1.015 g, 2.646 mmol)의 용액에, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8 ml, 8 mmol) 중의 1.0M의 보론 트라이브로마이드를 10 분의 기간에 걸쳐 나누어 가하였다. 상기 용액을 주변 온도로 18 시간 동안 가온하였다(아세톤/드라이 아이스 욕을 1.5 시간째에 제거하였다). 상기 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 그 후에 메탄올을 가하여 상기 반응을 급냉시켰다. rt에서 30 분 동안 교반 후에, 반응 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 상기 샘플을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 재현탁하고 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 표준 수성 후처리를 수행하였다. 상기 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 최소 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH에 용해시키고, 예비-충전된 실리카 고체 로드 카트리지(RediSepRf 25 g 크기) 상에 흡착시키고, 0 내지 50% EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 용매 구배를 사용하여 ISCO/텔레다인 정제 시스템[RediSepRf 실리카 컬럼, 12 g 크기]에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 합하고 진공 하에서 농축시켜, 황색 고체로서 표제 물질을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.50 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 5.03 (dtd, J = 7.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 370.97/372.98 (100/43) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.56 min (TOF, polar\_3min).

[0702] 실시예 70: (2S)-3-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올



[0703]

[0704] 3급-부틸 5-브로모-3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(45.0 mg, 0.0866 mmol), 1-[[[4S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸]-5-메틸-4-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸(41.85 mg, 0.1299 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(5.002 mg, 0.004329 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(35.90 mg, 0.2597 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(2 ml, 20 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 95 °C로 가열하였다. 상기 용액을 rt로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(0.072 ml, 0.87 mmol) 중의 12M의 HCl을 가하였다. 상기 물질을 진공 하에서 농축시키고, DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하였다. 유기층을 실리카젤 상에 건조-로딩하고 2 내지 4%(MeOH 중의 7N NH<sub>3</sub>)/DCM으로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시키고, MeOH에 재용해하고, Et<sub>2</sub>O(0.4329 ml, 0.8658 mmol) 중의 2.0M의 HCl을 rt에서 가하였다. 상기 용액을 진공 하에서 농축시켜 HCl 염으로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.85 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 3.50-3.63 (m, 2 H), 4.00-4.09 (m, 1 H), 4.15 (dd, J = 14.1, 7.6 Hz, 1 H), 4.25 (dd, J = 14.3, 4.4 Hz, 1 H), 5.12 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 6.44 (br. s., 1 H), 7.14 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1 H), 7.20 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.35-7.45 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 494.99/496.98 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.29 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0705] 1-{[(4S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸}-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸

[0706] THF(1 ml, 20 mmol) 중의 1-((S)-2,2-다이메틸-[1,3]다이옥소란-4-일메틸)-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸(55.0 mg, 0.171 mmol)의 용액에 rt에서 THF(0.53 ml, 0.68 mmol) 중의 1.3M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고, 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.14 ml, 0.85 mmol)으로 급냉시키고 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 5 내지 10% EtOAc/헥산으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 322.21/323.20/324.20 (50/100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.49 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0707] 1-((S)-2,2-다이메틸-[1,3]다이옥소란-4-일메틸)-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸

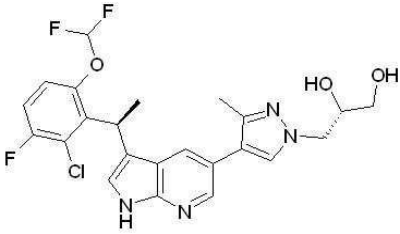
[0708] THF(6 ml, 70 mmol) 중의 1-{[(4S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸}-4-요오도-1H-피라졸(700 mg, 2.27 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각시키고, 사이클로헥산(4.5 ml, 6.8 mmol) 중의 1.5M의 LDA를 가하였다. 1 시간 동안 교반 후에, 메틸요오다이드(1.41 ml, 22.7 mmol)를 서서히 가하고, 상기 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하여 급냉시키고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였고, 유기층을 5 내지 10% EtOAc/헥산으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 322.21/323.20/324.20 (50/100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.49 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0709] 1-{[(4S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸}-4-요오도-1H-피라졸

[0710] 4-요오도피라졸(1.00 g, 5.16 mmol), (R)-(-)-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일)메틸 p-톨루엔설퍼네이트(1.624 g, 5.671 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.52 g, 7.73 mmol) 및 DMF(8 ml, 100 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 100 °C로 가열하였다. 상기 용액을 EtOAc로 추출하고, 물(2x)로 세척하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시키고, 2 내지 10% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 309.00 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.32 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0711] 실시예 71: (2S)-3-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올

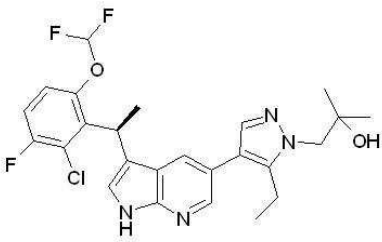




[0712]

[0713] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.85 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 3.46-3.57 (m, 2 H), 3.94-4.01 (m, 1 H), 4.02-4.10 (m, 1 H), 4.25 (dd,  $J$  = 13.9, 4.0 Hz, 1 H), 5.12 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H), 6.45 (br. s., 1 H), 7.14 (dd,  $J$  = 8.8, 4.3 Hz, 1 H), 7.20 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 7.42 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.46-7.54 (m, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.21 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 495.14/497.14 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.31 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

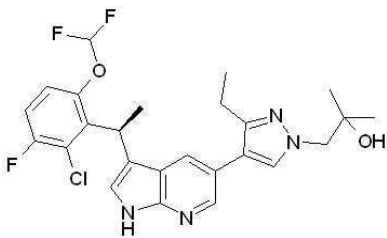
[0714] 실시예 72: 1-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올



[0715]

[0716] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.01 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H), 1.22 (s, 6 H), 1.84 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 2.68-2.78 (m, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 5.11 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H), 6.39 (br. s., 1 H), 7.12 (dd,  $J$  = 9.1, 4.5 Hz, 1 H), 7.20 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H), 7.37-7.44 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 8.11-8.21 (m, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 507.18/509.18 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.59 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

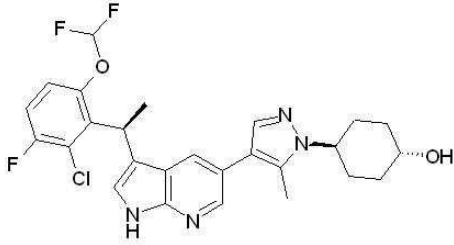
[0717] 실시예 73: 1-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3-에틸-1H-피라졸-1-일]-2-메틸프로판-2-올



[0718]

[0719] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.06 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H), 1.19 (s, 6 H), 1.84 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 2.54 (qd,  $J$  = 7.5, 2.8 Hz, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 5.11 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H), 6.39 (br. s., 1 H), 7.13 (dd,  $J$  = 8.7, 4.7 Hz, 1 H), 7.21 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.43 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.10-8.21 (m, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 507.18/509.18 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.56 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0720] 실시예 74: 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로hex산올



[0721]

[0722]

3급-부틸 5-브로모-3-((S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(70.0 mg, 0.135 mmol), 트랜스-4-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올(53.6 mg, 0.175 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(7.78 mg, 0.00673 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.0558 g, 0.404 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(5 ml, 50 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 95 °C로 가열하였다. 상기 용액을 45 °C로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(0.2 ml, 2 mmol) 중의 12M의 HCl을 가하고 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 진공 하에서 농축시키고 분리 깔때기로 옮겼다. 상기 물질을 DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하였다. 유기층을 2 내지 4%(MeOH 중의 7N NH<sub>3</sub>)/DCM으로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카젤 상에 로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시키고, MeOH에 재용해하고, Et<sub>2</sub>O(1 ml, 2 mmol) 중의 2.0M의 HCl을 rt에서 가하였다. 상기 용액을 1 시간 동안 교반하고, 진공 하에서 농축시켜 HCl 염으로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (free base; 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.45-1.57 (mc, 2H), 1.84 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.91-2.12 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 3.67 (tt, J = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 4.18 (tt, J = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.44 (brt, J = 73.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H). <sup>1</sup>H NMR (HCl salt; 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.45-1.57 (mc, 2H), 1.89 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.91-2.12 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.67 (tt, J = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 4.24 (tt, J = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (brt, J = 73.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 519.16/521.18 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.45 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0723]

한편으로, 트랜스-4-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올 대신에 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸을, 다른 것은 유사한 조건 하에서 사용할 수 있다. TBDMS 그룹이 H<sub>2</sub>O 중의 12M의 HCl 처리 중 제거된다.

[0724]

**1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸**

[0725]

THF(60 ml, 700 mmol) 중의 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸(1.15 g, 2.74 mmol)의 용액에 rt에서 THF(8.4 ml, 11 mmol) 중의 1.3M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고, 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(2.24 ml, 13.7 mmol)으로 급냉시키고 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 2 내지 7% EtOAc/헵탄으로 용출시키면서, 실리카젤 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, methanol-d<sub>4</sub>): δ = 0.12 (s, 6 H), 0.93 (s, 9 H), 1.32 (s, 12 H), 1.47-1.60 (m, 2 H), 1.84-2.06 (m, 6 H), 2.46 (s, 3 H), 3.72-3.82 (m, 1 H), 4.10-4.22 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H).

[0726]

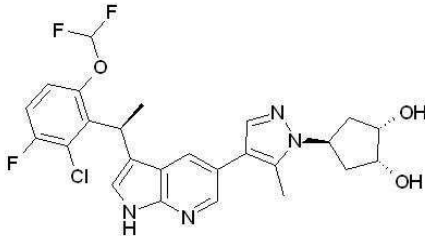
**1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸**

[0727]

THF(20 ml, 200 mmol) 중의 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-요오도-1H-피라졸

(2.00 g, 4.92 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각시키고, 사이클로헥산(4.26 ml, 6.40 mmol) 중의 1.5M의 리튬 다이아이소프로필아민을 가하였다. 5 분 동안 교반 후에, 메틸요오다이드(2 ml, 20 mmol)를 서서히 가하고, 상기 혼합물을 -78 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하여 급냉시키고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였고, 유기층을 1% EtOAc/헵탄으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카 젤 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, methanol-d<sub>4</sub>): δ = 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.70-3.81 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 1H), 7.43 (s, 1H).

[0728] 실시예 75: (1R,2S,4S)-4-[4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로-페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로펜탄-1,2-다이올



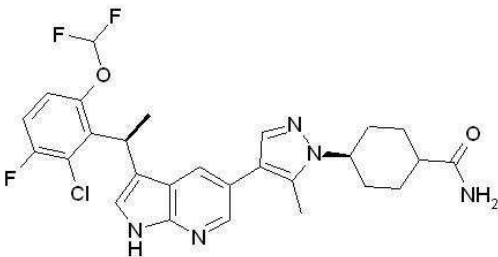
[0729]

[0730] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.84 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.15-2.25 (m, 7 H), 4.30-4.40 (m, 2 H), 5.01-5.14 (m, 2 H), 6.44 (br. s., 1 H), 7.08-7.15 (m, 1 H), 7.16-7.22 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 521.14/523.14 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.37 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0731] (1R,2S,4S)-4-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로펜탄-1,2-다이올

[0732] THF(20 ml, 200 mmol) 중의 (1R,2S,4S)-4-(4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로펜탄-1,2-다이올(300.0 mg, 0.9736 mmol)의 용액에 THF(2.0 ml, 4.0 mmol) 중의 2M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고, 상기 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.64 ml, 3.9 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl로 급냉시키고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하고, 유기층을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0733] 실시예 76: 트랜스-4-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산카복스아미드

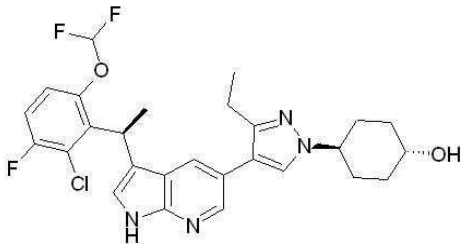


[0734]

[0735] 3급-부틸 5-브로모-3-[(S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(70.0 mg, 0.135 mmol), 에틸 트랜스-4-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산-카복실레이트(97.6 mg, 0.269 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(7.78 mg, 0.00673 mmol), 칼륨 플루오라이드(23.5 mg, 0.404 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(5 ml, 50 mmol)의 혼합물을 30 분 동안 95 °C에서 극초단파 반응기에서 가열하였다. 상기 물질을 DMC 및 물로 추출하고, 유기층을 1 내지 2% MeOH/DCM으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카젤 상에 건조-로딩하였다. 중간체를 함유하는 분획을 진공 하에

서 농축시키고, MeOH에 재용해하였다. H<sub>2</sub>O(0.4 ml, 5 mmol) 중의 12M의 HCl을 가하고 상기 용액을 1 시간 동안 45 °C로 가열하여 BOC 그룹을 제거하였다. 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(56.5 mg, 1.35 mmol)를 가하여 pH를 12로 만들고, 상기 용액을 2 시간 동안 40 °C로 가열하여 상기 에스터를 가수분해하였다. 상기 물질을 진공 하에서 농축시키고 DCM 및 물과 함께 분리 깔때기로 옮겼다. 수성 층을 2M HCl을 가하여 pH를 6으로 만들고, 상기 물질을 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시키고, DCM(10 ml, 200 mmol)에 용해시키고, NH<sub>4</sub>Cl(72.0 mg, 1.35 mmol), TBTU(64.9 mg, 0.202 mmol) 및 DIPEA(0.0704 ml, 0.404 mmol)를 rt에서 가하였다. 상기 용액을 20 분간 교반하고, 이어서 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 2 내지 5%(MeOH 중의 7N NH<sub>3</sub>)/DCM으로 용출하면서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.65-1.78 (m, 2 H), 1.84 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.94-2.08 (m, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 2.35 (tt, J = 12.3, 3.3 Hz, 1 H), 4.21 (m, J = 10.0, 10.0, 5.2, 5.1 Hz, 1 H), 5.10 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.44 (br. s., 1 H), 7.08-7.16 (m, 1 H), 7.16-7.21 (m, 1 H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 546.16/548.16 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.40 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

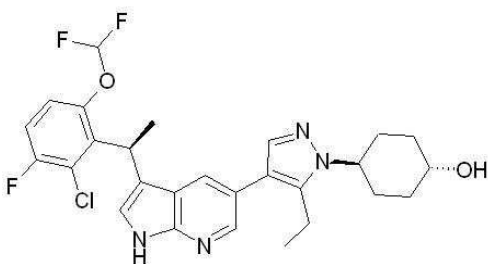
[0736] 실시예 77: 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산을



[0737]

[0738] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.41-1.54 (m, 2 H), 1.83 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.84-1.94 (m, 2 H), 2.03-2.17 (m, 4 H), 2.44-2.58 (m, 2 H), 3.66 (tt, J = 11.0, 4.1 Hz, 1 H), 4.10 (m, J = 11.8, 11.8, 3.9, 3.8 Hz, 1 H), 5.09 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 6.38 (br. s., 1 H), 7.12 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz, 1 H), 7.20 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.13 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 533.16/535.17 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.47 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0739] 실시예 78: 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-에틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산을

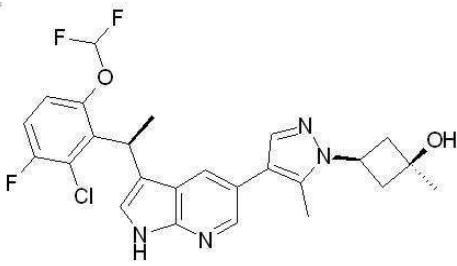


[0740]

[0741] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.45-1.59 (m, 2 H), 1.83 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.88-1.98 (m, 2 H), 2.00-2.15 (m, 4 H), 2.52-2.72 (m, 2 H), 3.63-3.74 (m, 1 H), 4.15 (tt, J = 11.5, 4.1 Hz, 1 H), 5.11 (q, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.38 (br. s., 1 H), 7.13 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1 H), 7.20 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J

= 1.0 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 533.18/535.19 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.45 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

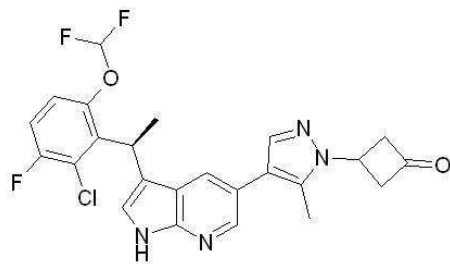
[0742] 실시예 79: 시스-3-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]-1-메틸사이클로부탄올



[0743]

[0744] -78 °C에서 THF(1.0 ml, 10 mmol) 중의 3-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로부탄올(8.00 mg, 0.0164 mmol)의 용액에 THF(0.058 ml, 0.082 mmol) 중의 1.4M의 메틸마그네슘 브로마이드를 가하고 상기 혼합물을 rt로 가온하고 2 시간 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하여 급냉시키고, 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 MeOH(0.7 ml)에 재용해하고 HPLC를 통해 정제시켰다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.45 (s, 3 H), 1.84 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.55-2.63 (m, 2 H), 2.65-2.75 (m, 2 H), 4.49 (quin, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.11 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.43 (br. s., 1 H), 7.08-7.16 (m, 1 H), 7.16-7.21 (m, 1 H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 505.16/507.16 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.47 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0745] 실시예 80: 3-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로부탄올



[0746]

[0747] 3급-부틸 5-브로모-3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(41.1 mg, 0.0791 mmol), 1-(5,8-다이옥사스피로[3.4]옥트-2-일)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸(38.0 mg, 0.119 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(4.57 mg, 0.00396 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(32.8 mg, 0.237 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(3 ml, 30 mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 95 °C로 가열하였다. 상기 용액을 rt로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(2 ml, 4 mmol) 중의 2M의 HCl을 가하였다. 상기 혼합물을 밤새 45 °C로 가열하였다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 상기 물질을 DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하였다. 유기층을 1 내지 3% MeOH/DCM으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카젤 상에 로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 489.09/491.09 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 4.04 min (polar\_5min, ZQ3).

[0748] 1-(5,8-다이옥사스피로[3.4]옥트-2-일)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸

[0749] THF(3 ml, 40 mmol) 중의 1-(5,8-다이옥사스피로[3.4]옥트-2-일)-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸(50.0 mg, 0.156 mmol)의 용액에 THF(0.23 ml, 0.46 mmol) 중의 2M 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고, 상기 혼합물을

rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.10 ml, 0.62 mmol)으로 급냉시키고 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하고 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0750] 1-(5,8-다이옥사스피로[3.4]옥트-2-일)-4-요오도-3-메틸-1H 피라졸 및 1-(5,8-다이옥사스피로[3.4]옥트-2-일)-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸



[0751]

[0752] 4-요오도-5-메틸-1H-피라졸(1.401 g, 6.734 mmol), 2-브로모-5,8-다이옥사스피로[3.4]옥탄(1.00 g, 5.18 mmol), 수소화 나트륨(149.2 mg, 6.216 mmol) 및 DMF(16 ml, 210 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 90 °C로 가열 하였다. 상기 물질을 EtOAc로 추출하고 물(3x)로 세척하였다. 유기층을 3 내지 6% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 분리된 구조 이성체들을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. 3-메틸 이성체: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2.20 (s, 3 H), 2.73-2.86 (m, 4 H), 3.86-3.97 (m, 4 H), 4.61 (quin, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H).

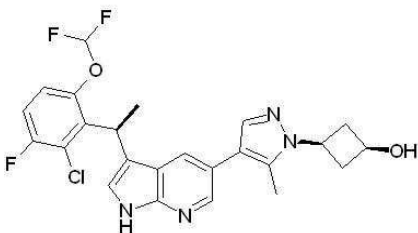
[0753] 2-브로모-5,8-다이옥사스피로[3.4]옥탄

[0754] 벤젠(40 ml) 중의 3-브로모사이클로부탄온(5.90 g, 39.6 mmol), 1,2-에탄다이올(8.6 ml, 158 mmol, 4 당량), 및 PPTS(1.90 g, 7.92 mmol)의 혼합물을 딘-스타크 조립체를 사용하여 가열 환류시켰다. 12 시간 후에, 반응 혼합물을 냉각시키고 물(2 x 30 ml)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 1:5)를 사용하여 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다(3-옥소사이클로부탄카복실산으로부터 출발하여 51% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.77-2.82 (m, 4H), 2.95-3.00 (m, 4H), 4.19-4.23 (m, 1H).

[0755] 3-브로모사이클로부탄온

[0756] CCl<sub>4</sub>(20 ml) 중의 브롬(0.51 ml, 10 mmol)의 용액을 70 °C로 가열하고 3-옥소사이클로부탄카복실산(1.14 g, 10 mmol) 및 적색 산화 수은(1.56 g, 7.9 mmol)의 용액을 30 분에 걸쳐 가하였다. 1 시간 후에, 반응 혼합물이 무색으로 되었다. 고체를 여과하고 용매를 회전 증발기를 사용하여 30 °C에서 제거하였다(생성물은 휘발성이다, 22 °C/0.5 mm). 잔사를 헥산에 용해시키고 실리카를 통해 여과하고 농축시켜 CCl<sub>4</sub>을 함유하는 표제 화합물을 제공하였다. 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.44-3.50 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 2H), 4.51-4.55 (m, 1H).

[0757] 실시예 81: 시스-3-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로부탄온

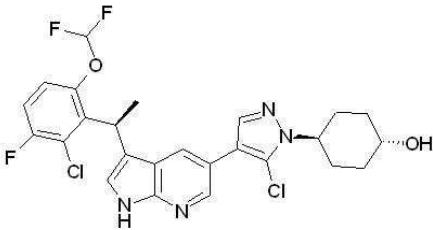


[0758]

[0759] 3-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로부탄온(10.0 mg, 0.0204 mmol), 붕수소화 나트륨(3.87 mg, 0.102 mmol) 및 EtOH(1 ml, 20 mmol)의 혼합물을 rt에서 30 분 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시키고, MeOH(0.7 ml)에

제용해하고, HPLC를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.84 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.48-2.58 (m, 2 H), 2.78-2.87 (m, 2 H), 4.07-4.17 (m, 1 H), 4.34-4.45 (m, 1 H), 5.10 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 6.42 (br. s., 1 H), 7.07-7.15 (m, 1 H), 7.15-7.21 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.39 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 8.14 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 491.15/493.15 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.41 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

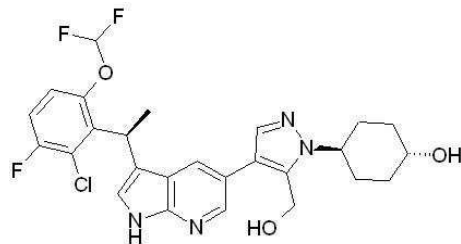
[0760] 실시예 82: 트랜스-4-[5-클로로-4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산을



[0761]

[0762] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.45-1.59 (m, 2 H), 1.86 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 1.95-2.06 (m, 4 H), 2.06-2.17 (m, 2 H), 3.68 (tt,  $J$  = 11.0, 4.2 Hz, 1 H), 4.34-4.45 (m, 1 H), 5.13 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 6.41 (br. s., 1 H), 7.08-7.18 (m, 1 H), 7.18-7.24 (m, 1 H), 7.42 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.68 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 539.13/541.13 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.48 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0763] 실시예 83: 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산을



[0764]

[0765] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.45-1.59 (m, 2 H), 1.88 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 1.98-2.14 (m, 6 H), 3.70 (tdd,  $J$  = 11.0, 11.0, 4.3, 4.1 Hz, 1 H), 4.36-4.45 (m, 1 H), 4.51-4.59 (m, 2 H), 5.18 (q,  $J$  = 1.0 Hz, 1 H), 6.61 (t,  $J$  = 1.0 Hz, 1 H), 7.13-7.20 (m, 1 H), 7.21-7.27 (m, 1 H), 7.56-7.61 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 8.38 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 535.18/537.18 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.33 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0766] [1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-5-일]메탄올

[0767] THF(2 ml, 20 mmol) 중의 [1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-요오도-1H-피라졸-5-일]메탄올(40.0 mg, 0.0916 mmol)의 용액에 THF(0.28 ml, 0.37 mmol) 중의 1.3M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고, 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.075 ml, 0.46 mmol)으로 급냉시키고 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 을 가하고 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 437.29 (100)

[MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.94 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

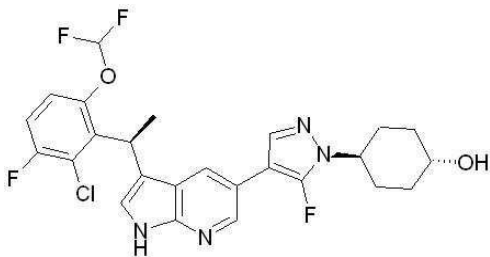
[0768] **1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-요오도-1H-피라졸-5-일]메탄올**

[0769] EtOH(3 ml, 50 mmol) 중의 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-요오도-1H-피라졸-5-카브알데하이드(50.0 mg, 0.115 mmol)의 용액에 붕수소화 나트륨(6.53 mg, 0.173 mmol)을 rt에서 가하고, 상기 혼합물을 10 분간 교반하였다. 상기 용액을 3 내지 5% EtOH/헵탄으로 용출시키면서, 실리카겔 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 437.08 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.88 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0770] **1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-요오도-1H-피라졸-5-카브알데하이드**

[0771] THF(6 ml, 70 mmol) 중의 1-[4-(3급-부틸-다이메틸실릴옥시)-사이클로헥실]-4-요오도-1H-피라졸(100.0 mg, 0.2461 mmol)의 용액에 -78 °C로 냉각시키고, 사이클로헥산(0.213 ml, 0.320 mmol) 중의 1.5M의 LDA를 가하였다. 5 분 동안 교반 후에, DMF(0.1 ml, 1 mmol)를 서서히 가하고, 상기 혼합물을 -78 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하여 급냉시키고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였고, 유기층을 1 내지 3% EtOAc/헵탄으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카 겔 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 435.10 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.18 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0772] **실시예 84: 트랜스-4-[4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로-페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-플루오로-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산을**



[0773]

[0774] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.51 (qd, J = 11.9, 5.6 Hz, 2 H), 1.85 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.93-2.06 (m, 4 H), 2.11 (d, J = 12.4 Hz, 2 H), 3.67 (tt, J = 11.0, 4.2 Hz, 1 H), 4.24 (tt, J = 10.5, 5.4 Hz, 1 H), 5.12 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.47 (br. t, J = 1.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.08-7.18 (m, 1 H), 7.18-7.25 (m, 1 H), 7.40 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 8.32 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 523.07/525.06 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.91 min (polar\_5min, ZQ3).

[0775] **1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-5-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸**

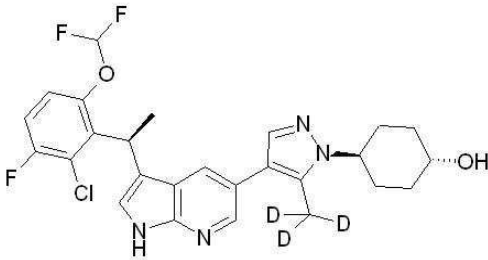
[0776] THF(2 ml, 20 mmol) 중의 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-5-플루오로-4-요오도-1H-피라졸(80.0 mg, 0.188 mmol)의 용액에 THF(0.58 ml, 0.75 mmol) 중의 1.3M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고, 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.15 ml, 0.94 mmol)으로 급냉시키고, rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl를 가하고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 2 내지 7% EtOAc/헵탄으로 용출시키면서, 실리카겔 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 425.28 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.23 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).



[0777] 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-5-플루오로-4-요오도-1H-피라졸

[0778] THF(2 ml, 20 mmol) 중의 1-[4-(3급-부틸-다이메틸실릴옥시)-사이클로헥실]-4-요오도-1H-피라졸(200.0 mg, 0.4922 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각시키고, 사이클로헥산(0.98 ml, 1.5 mmol) 중의 1.5M의 LDA를 가하였다. 30 분 동안 교반 후에, N-플루오로-N-(페닐설폰닐)벤젠설포나미드(620.8 mg, 1.969 mmol)를 서서히 가하고, 상기 혼합물을 -78 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하여 급냉시키고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였고, 유기층을 1% EtOAc/헵탄으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카 젤 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 425.10 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.22 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0779] 실시예 85: 트랜스-4-[4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로-페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산을



[0780]

[0781] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.44-1.60 (m, 2 H), 1.86 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.91-2.15 (m, 6 H), 3.65-3.74 (m, 1 H), 4.20 (tt, J = 11.0, 4.4 Hz, 1 H), 5.07-5.18 (m, 1 H), 6.46 (br. s., 1 H), 7.15 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 522.17/524.18 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.41 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0782] 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸

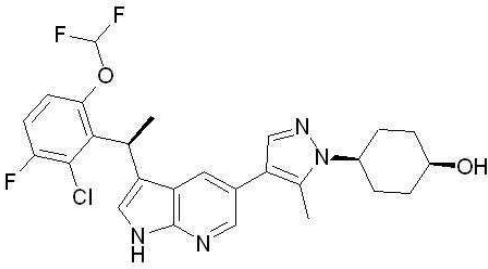
[0783] THF(5 ml, 70 mmol) 중의 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-요오도-5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)메틸-1H-피라졸(285.0 mg, 0.6731 mmol)의 용액에 rt에서 THF(2.07 ml, 2.69 mmol) 중의 1.3M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고, 상기 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.55 ml, 3.4 mmol)으로 급냉시키고, rt에서 3 시간 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl를 가하고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 2 내지 7% EtOAc/헵탄으로 용출시키면서, 실리카젤 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.07 (s, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 1.24 (s, 12 H), 1.37-1.52 (m, 2 H), 1.73-1.94 (m, 6 H), 3.62-3.74 (m, 1 H), 4.05-4.15 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H).

[0784] 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-요오도-5-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)메틸-1H-피라졸

[0785] THF(3 ml, 40 mmol) 중의 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-요오도-1H-피라졸(300.0 mg, 0.7382 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각시키고, 사이클로헥산(2.0 ml, 3.0 mmol) 중의 1.5M의 LDA를 가하였다. 30 분 동안 교반 후에, 요오도메탄-d<sub>3</sub>(0.2 ml, 4 mmol)을 서서히 가하고, 상기 혼합물을 -78 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하여 급냉시키고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였고, 유기층을 1% EtOAc/헵탄으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카 젤 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을

제공하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 0.06 (s, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 1.37-1.52 (m, 2 H), 1.74-1.93 (m, 6 H), 3.61-3.74 (m, 1 H), 4.18 (dt,  $J$  = 10.3, 5.1 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H).

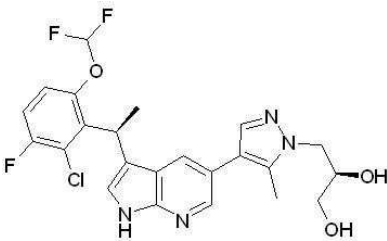
[0786] 실시예 86: 시스-4-[4-(3-[(1S)-1-(2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산을



[0787]

[0788] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.68-1.81 (m, 4 H), 1.86 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 1.93-2.04 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.32-2.46 (m, 2 H), 4.00-4.09 (m, 1 H), 4.22 (tt,  $J$  = 11.6, 3.5 Hz, 1 H), 5.13 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H), 6.45 (br. s., 1 H), 7.07-7.18 (m, 1 H), 7.18-7.24 (m, 1 H), 7.37-7.44 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 8.15 (br. s., 1 H).  $\text{MS}(\text{ES}^+)$ :  $m/z$  = 519.14/521.14 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ].  $\text{HPLC}$ :  $t_R$  = 1.46 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0789] 실시예 87: (2R)-3-[4-(3-[(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]프로판-1,2-다이올



[0790]

[0791] 3급-부틸 5-브로모-3-[(S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(50.0 mg, 0.0962 mmol), 1-[[[(4R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸]-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸(46.50 mg, 0.1443 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.558 mg, 0.004810 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (39.89 mg, 0.2886 mmol) 및 4:1 다이옥산: $\text{H}_2\text{O}$ (2 ml, 20 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 95  $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 상기 용액을 rt로 냉각시키고,  $\text{H}_2\text{O}$ (0.08017 ml, 0.9620 mmol) 중의 12M의  $\text{HCl}$ 을 가하였다. 상기 물질을 진공 하에서 농축시키고,  $\text{DCM}$  및 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 로 추출하였다. 유기층을 3 내지 6% ( $\text{MeOH}$  중의 7N  $\text{NH}_3$ )/ $\text{DCM}$ 으로 용출시키면서, 실리카겔 상에서 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시키고,  $\text{MeOH}$ 에 재용해하고,  $\text{Et}_2\text{O}$ (0.4810 ml, 0.9620 mmol) 중의 2.0M의  $\text{HCl}$ 을 rt에서 가하였다. 상기 용액을 진공 하에서 농축시켜  $\text{HCl}$  염으로서 표제 화합물을 제공하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.85 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 3.52-3.63 (m, 2 H), 4.00-4.08 (m, 1 H), 4.11-4.19 (m, 1 H), 4.26 (dd,  $J$  = 14.1, 4.3 Hz, 1 H), 5.12 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 6.44 (br. s., 1 H), 7.14 (dd,  $J$  = 8.8, 4.5 Hz, 1 H), 7.20 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H), 7.37-7.43 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 8.16 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H).  $\text{MS}(\text{ES}^+)$ :  $m/z$  = 495.11/497.11 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ].  $\text{HPLC}$ :  $t_R$  = 1.29 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0792] 1-[[[(4R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸]-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸

[0793]  $\text{THF}$ (2 ml, 20 mmol) 중의 1-[[[(4R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸]-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸(67.0

mg, 0.208 mmol)의 용액에 rt에서 THF(0.64 ml, 0.83 mmol) 중의 1.3M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고, 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.1704 ml, 1.040 mmol)으로 급냉시키고 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하고 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 등명한 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 322.21/323.20/324.22 (50/100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.49 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

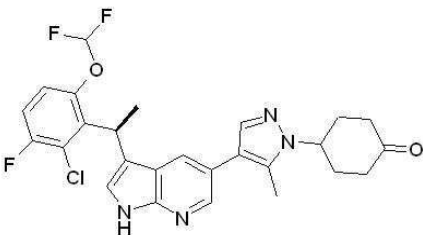
[0794] 1-[[4-(4R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸]-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸

[0795] -78 °C로 냉각시킨, THF(4 ml, 50 mmol) 중의 1-[[4-(4S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸]-4-요오도-1H-피라졸(500 mg, 1.62 mmol)의 용액에 사이클로헥산(3.25 ml, 4.87 mmol) 중의 1.5M의 LDA를 가하였다. 1 시간 동안 교반 후에, 메틸요오다이드(1.01 ml, 16.2 mmol)를 서서히 가하고, 상기 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하여 급냉시키고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였고, 유기층을 진공 하에서 농축시켰다. 상기 물질을 5 내지 10% EtOAc/헥산으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 323.06 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.20 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0796] 1-[[4-(4R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일]메틸]-4-요오도-1H-피라졸

[0797] 4-요오도피라졸(1.00 g, 5.16 mmol), ((4S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트(1.624 g, 5.671 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.52 g, 7.73 mmol) 및 DMF(5 ml, 60 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 100 °C로 가열하였다. 상기 용액을 EtOAc로 추출하고, 물(2x)로 세척하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시키고, 2 내지 10% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.34 (d, J = 8.8 Hz, 6 H), 3.76 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 1 H), 4.08 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1 H), 4.23-4.37 (m, 2 H), 4.39-4.46 (m, 1 H), 7.50-7.55 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 309.01 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.34 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

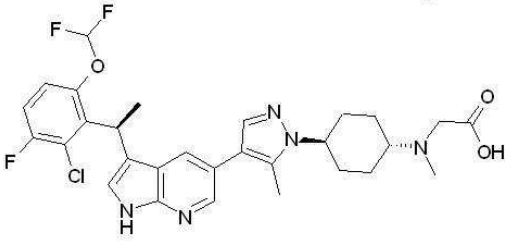
[0798] 실시예 88: 4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산온



[0799]

[0800] 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올(70.0 mg, 0.135 mmol), 데스-마틴 피오오디난(85.82 mg, 0.2023 mmol), NaHCO<sub>3</sub>(22.66 mg, 0.2698 mmol) 및 DCM(4 ml, 70 mmol)의 용액을 rt에서 5 분 동안 교반하였다. 상기 물질을 DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하고 유기층을 2 내지 4% MeOH/DCM으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카 젤 상에 로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 517.11/519.08 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.99 min (polar\_5min, ZQ3).

[0801] 실시예 89: N-{트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실}-N-메틸글리신



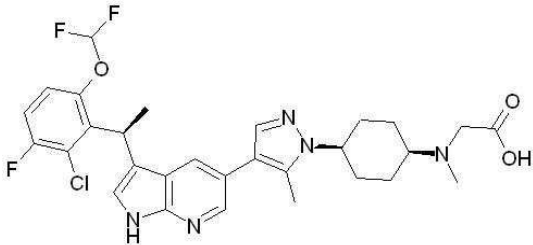
[0802]

[0803]

4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산온(15.0 mg, 0.0290 mmol), 사르코신 메틸 에스터 하이드로클로라이드(20.25 mg, 0.1451 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(12.30 mg, 0.05803 mmol) 및 1,2-다이클로로에탄(4 ml, 50 mmol)의 혼합물에 트라이에틸아민(14.68 mg, 0.1451 mmol)을 가하고, 상기 반응물을 밤새 50 °C로 가열하였다. 상기 물질을 DCM과 물 사이에 분배하고, 유기층을 진공 하에서 농축시켰다. 수산화 리튬 모노하이드레이트(6.088 mg, 0.1451 mmol) 및 MeOH(2 ml, 50 mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 50 °C로 3 시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 최소 DMF에 재용해하였다. 상기 용액을 HPLC를 통해 정제하고, 분리된 시스 및 트랜스 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.75-1.89 (m, 5 H), 2.01-2.14 (m, 4 H), 2.18-2.23 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 3.40 (tdd, J = 12.0, 12.0, 3.1, 2.8 Hz, 1 H), 3.65 (br. s., 2 H), 4.22-4.34 (m, 1 H), 5.06-5.14 (m, 1 H), 6.43 (br. s., 1 H), 7.12 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1 H), 7.18 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 590.14/592.17 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.01 min (polar\_2min, UPLC-ACQUITY).

[0804]

실시예 90: N-{시스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실}-N-메틸글리신



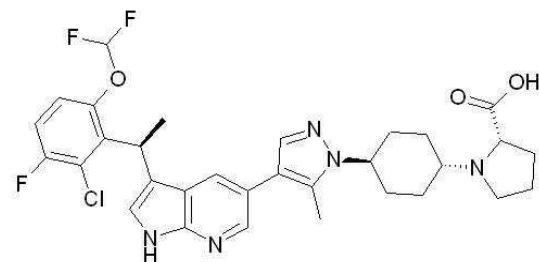
[0805]

[0806]

선행 실시예에 대해 개시된 반응으로부터 단리하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.83 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.89-2.05 (m, 4 H), 2.14-2.24 (m, 5 H), 2.35-2.51 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 3.45-3.55 (m, 1 H), 3.68 (br. s., 2 H), 4.56 (br. s., 1 H), 5.10 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.43 (br. s., 1 H), 7.12 (dd, J = 8.5, 4.7 Hz, 1 H), 7.18 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.34-7.38 (m, 1 H), 7.38-7.41 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 1.8 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 590.16/592.14 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.06 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0807]

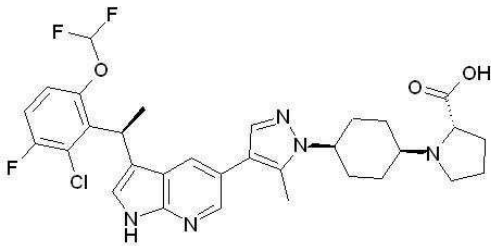
실시예 91: 1-{트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실}-L-프롤린



[0808]

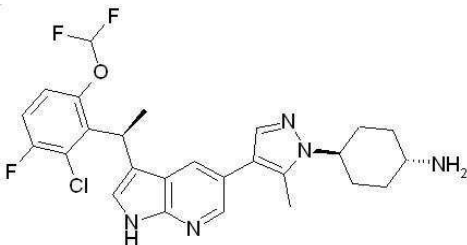
[0809] 4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산온(20.0 mg, 0.0387 mmol), H-L-PRO-OME HCl(64.08 mg, 0.3869 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(32.80 mg, 0.1548 mmol) 및 1,2-다이클로로에탄(5 mL, 70 mmol)의 혼합물에 트라이에틸아민(39.15 mg, 0.3869 mmol)을 가하고, 상기 반응물을 밤새 50 °C로 가열하였다. 상기 물질을 DCM과 물 사이에 분배하고, 유기층을 진공 하에서 농축시켰다. 수산화 리튬 모노하이드레이트(8.118 mg, 0.1934 mmol) 및 MeOH(3 mL, 60 mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 50 °C로 3 시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 최소 DMF에 재용해하였다. 상기 용액을 HPLC를 통해 정제하고, 분리된시스 및 트랜스 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.74-1.83 (m, 2 H), 1.84 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.91 (ddd, J = 17.1, 6.6, 3.8 Hz, 1 H), 1.97-2.14 (m, 5 H), 2.18-2.27 (m, 5 H), 2.27-2.45 (m, 2 H), 3.21-3.29 (m, 1 H), 3.33-3.42 (m, 1 H), 3.67-3.79 (m, 1 H), 4.08 (dd, J = 9.7, 4.2 Hz, 1 H), 4.22-4.32 (m, 1 H), 5.11 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.44 (br. s., 1 H), 7.12 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1 H), 7.19 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.13 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 616.22/618.20 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.06 min (polar\_2min, UPLC-ACQUITY).

[0810] 실시예 92: 1-{시스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥실}-L-프롤린



[0811] 선형 실시예에 대해 개시된 반응으로부터 단리하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.84 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.91-1.99 (m, 4 H), 2.00-2.14 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.22-2.33 (m, 4 H), 2.33-2.47 (m, 2 H), 3.19-3.28 (m, 1 H), 3.47 (dd, J = 5.6, 3.5 Hz, 1 H), 3.71-3.82 (m, 1 H), 4.06 (dd, J = 9.9, 4.0 Hz, 1 H), 4.44-4.54 (m, 1 H), 5.10 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.43 (br. s., 1 H), 7.12 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 1 H), 7.19 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 616.22/618.21 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.11 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0813] 실시예 93: 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산아민



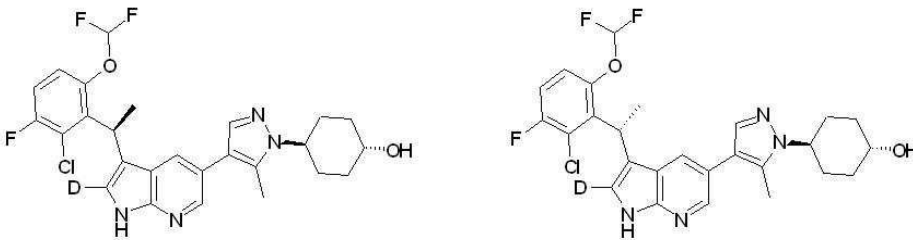
[0814] 실시예 69에 대해 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.59-1.73 (m, 2 H), 1.84 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.03-2.12 (m, 4 H), 2.14-2.22 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 3.18-3.26 (m, 1 H), 4.19-4.30 (m, 1 H), 5.11 (q, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.44 (br. s., 1 H), 7.08-7.16 (m, 1 H), 7.16-7.21 (m, 1 H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).

MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 518.18/520.19 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.14 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0816] 트랜스-4-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산아민

[0817] THF(4 ml, 60 mmol) 중의 트랜스-4-(4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산아민(170.0 mg, 0.5571 mmol)의 용액에 rt에서 THF(1.7 ml, 2.2 mmol) 중의 1.3M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고, 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.46 ml, 2.8 mmol)으로 급냉시키고 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하고 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물을 제공하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0818] 실시예 94 및 95: 트랜스-4-[4-[3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸}(2-<sup>2</sup>H)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올 및 트랜스-4-[4-[3-((1R)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸}(2-<sup>2</sup>H)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올



[0819]

[0820] 5-브로모-3-{1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸}(2-<sup>2</sup>H)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(150.0 mg, 0.3566 mmol), 1-(트랜스-4-[[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시]사이클로헥실)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸(224.9 mg, 0.5349 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(20.60 mg, 0.01783 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(148 mg, 1.07 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(6 ml, 60 mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 95 °C로 가열하였다. 상기 용액을 rt로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(0.2 ml, 3 mmol) 중의 12M의 HCl을 가하고, 상기 용액을 1 시간 동안 45 °C로 가열하였다. 상기 용액을 rt로 냉각시키고, 포화된 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 염기화하고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하고, 유기층을 1 내지 3% (MeOH 중의 7N NH<sub>3</sub>)/DCM으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시키고, MeOH에 재용해하고, 키랄 정지상을 갖는 컬럼을 사용하여 SFC를 통해 분리시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 거울상 이성체를, 중수소화되지 않은 동족체들의 체류 시간 비교를 근거로 지정하였다.

[0821] 실시예 94(S): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.43-1.58 (m, 2 H), 1.83 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.90-2.11 (m, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 3.67 (tt, J = 11.0, 4.2 Hz, 1 H), 4.12-4.23 (m, 1 H), 5.10 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 6.43 (br. s., 1 H), 7.05-7.16 (m, 1 H), 7.16-7.21 (m, 1 H), 7.37 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 520.14/522.14 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.37 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY). Analytical SFC (ChiralPak IA 4.6x100 mm I.D., solvent 90:10 scCO<sub>2</sub>/methanol (0.2% isopropylamine) isocratic, flow rate 4.0 mL/min, UV detection at 254 nm): t<sub>R</sub> = 14.7 min.

[0822] 실시예 95(R): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.42-1.59 (m, 2 H), 1.84 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.90-2.14 (m, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 3.67 (tdd, J = 10.9, 10.9, 4.3, 4.2 Hz, 1 H), 4.12-4.24 (m, 1 H), 5.10 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 6.45 (br. s., 1 H), 7.07-7.16 (m, 1 H), 7.16-7.22 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 1.8 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 520.14/522.14 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.37 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY). Analytical SFC (ChiralPak IA 4.6x100 mm I.D., solvent 90:10

scCO<sub>2</sub>/methanol (0.2% isopropylamine) isocratic, flow rate 4.0 mL/min, UV detection at 254 nm): t<sub>R</sub> = 12.0 min.

[0823] 5-브로모-3-([2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)(2-<sup>2</sup>H)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0824] -78 °C에서 THF(5 mL) 중의 [5-브로모(2-<sup>2</sup>H)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일][2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]메탄올 및 5-브로모-3-([2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐](메톡시)메틸)(2-<sup>2</sup>H)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.740 g, 약 1.7 mmol)의 혼합물의 용액에 BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(1.7 mL, 13.6 mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 30 분간 교반하였다. 톨루엔(6.8 mL, 13.6 mmol) 중의 2.0M의 다이메틸 아연 용액을 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 2 시간에 걸쳐 RT로 서서히 가온하고, 이어서 50 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 이어서 상기 혼합물을 -78 °C로 냉각시키고, 포화된 염화 암모늄 수용액(20 mL)을 가하고, RT로 가온하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(40 mL)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 5 내지 20% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.410 g, 57%)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 1.79 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 5.01 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.18 (brs, 1H).

[0825] [5-브로모(2-<sup>2</sup>H)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일][2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]메탄올 및 5-브로모-3-([2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐](메톡시)메틸)(2-<sup>2</sup>H)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0826] 메탄올(20 mL) 중의 5-브로모(2,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.532 g, 2.67 mmol), 2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로벤즈알데하이드(0.622 g, 2.8 mmol) 및 KOH(0.209 g, 3.7 mmol)의 혼합물을 밀폐된 튜브에서 55 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 급냉시키고 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기층들을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물들의 약 1:1 혼합물을 제공하고 이를 그 자체로 다음 반응에 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 3.40 (s, 3H), 5.96 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.00-7.20 (m, 4 H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.90 (brs, 1H), 8.98 (brs, 1H).

[0827] 5-브로모-1-(페닐설폰닐)(2,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 및 5-브로모(2,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0828] 다이옥산(20 mL) 중의 5-브로모-1-(페닐설폰닐)-2-(트라이메틸실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(2.0 g, 4.89 mmol)의 용액에 D<sub>2</sub>O(20 mL) 중의 20% DCI를 가하고, 상기 혼합물을 85 °C에서 72 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기층들을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 잔사를 제공하고 이를 헥산 중 10% 에틸 아세테이트로 용출시키면서 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-브로모(2,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.090 g, 9%)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.87 (brs, 1H). 또한 5-브로모-1-(페닐설폰닐)(2,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.25 g, 15%)을 단리하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.24-7.60 (m, 3H), 7.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

[0829] 5-브로모-1-(페닐설폰닐)-2-(트라이메틸실릴)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

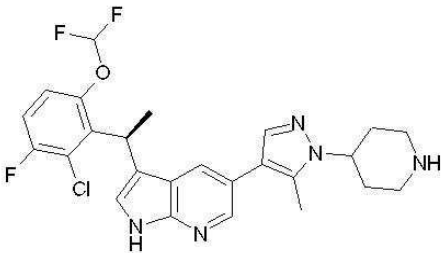
[0830] 무수 THF(60 mL) 중의 5-브로모-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(6.0 g, 17.8 mmol)의 잘 교반된 용액에 LDA(THF 중 2M; 16.0 mL, 32 mmol)를 -78 °C에서 15 분에 걸쳐 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 -70 °C에서 1 시간 동안 교반하고 이어서 다시 -78 °C로 냉각시켰다. 클로로트라이메틸실란(4.1 mL, 32 mmol)을 서서히 가하고, 반응 혼합물을 4 시간에 걸쳐 주변 온도로 가온하였다(TLC 모니터링: 헥산 중 20% 에틸 아세테이트). 온도를 40 °C 이하에서 유지시키면서 용매를 감압 하에서 제거하여 잔사를 제공하고 이들을 에틸 아세테이트

(2 x 50 ml)로 추출하고 물(40 ml)에 이어서 염수(10 ml)로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하여 갈색 고체를 제공하고 이를 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 고체(4.8 g, 66%)로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 0.51 (s, 9H), 6.72 (s, 1H), 7.47-4.59 (m, 3H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

[0831] 5-브로모-1-(페닐설폰닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0832] 무수 THF(100 ml) 중의 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(10.0 g, 50.7 mmol)의 잘 교반된 용액에 0 °C에서 NaH(60% 오일 현탁액; 3.0 g, 75 mmol)를 가하고 30 분간 교반하였다. 페닐설폰닐 클로라이드(10.7 g, 60 mmol)를 서서히 가하고 상기 혼합물을 주변 온도에서 16 시간 동안 교반하였다(TLC 모니터링: 헥산 중 60% 에틸 아세테이트). 용매를 감압 하에서 제거하고, 물(25 ml)을 상기 잔사에 가하고, 상기 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 100 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층들을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 상기와 같이 수득된 잔사를 다이클로로메탄으로부터 결정화하여 표제 화합물(13.0 g, 76%)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 6.55 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.46-7.62 (m, 3H), 7.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15-8.18 (m, 2H), 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

[0833] 실시예 96: 3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-5-[5-메틸-1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



[0834] [0835] 3급-부틸 5-브로모-3-((S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(60.0 mg, 0.115 mmol), 3급-부틸 4-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]피페리딘-1-카복실레이트(58.73 mg, 0.1501 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(6.670 mg, 0.005772 mmol), 칼륨 플루오라이드(20.12 mg, 0.3463 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(3 ml, 30 mmol)의 혼합물을 극초단파 반응기에서 30 분 동안 100 °C에서 가열하였다. H<sub>2</sub>O(0.19 ml, 2.3 mmol) 중의 12M의 HCl을 가하고, 상기 용액을 밤새 30 °C로 가열하였다. 유기 용매를 진공 하에서 제거하고 상기 물질을 DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시키고 3 내지 8% (MeOH 중의 7N NH<sub>3</sub>)/DCM으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.84 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.87-1.96 (m, 2 H), 2.00-2.12 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.72-2.82 (m, 2 H), 3.15-3.23 (m, 2 H), 4.31 (tt, J = 11.6, 3.9 Hz, 1 H), 5.11 (q, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.43 (br. s., 1 H), 7.12 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1 H), 7.18 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 504.15/506.16 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.15 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

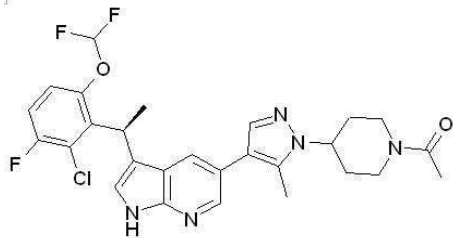
[0836] 3급-부틸 4-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]피페리딘-1-카복실레이트

[0837] THF(20 ml, 300 mmol) 중의 3급-부틸 4-(4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(700.0 mg, 1.789 mmol)의 용액에 rt에서 THF(5.5 ml, 7.2 mmol) 중의 1.3M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 가하고, 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(1.5 ml, 8.9 mmol)으로 급냉시키고 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 물을 가하고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 10% EtOAc/헵탄으로 용출시키면서 컬럼 크로마토



그래피를 위해 실리카젤 상에 건조-로딩하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.30 (s, 12 H), 1.48 (s, 9 H), 1.84 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 2 H), 1.99 (dtd,  $J$  = 12.6, 12.3, 12.3, 4.5 Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.94 (br. s., 2 H), 4.21 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 2 H), 4.30-4.42 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H).  $\text{MS(ES}^+)$ :  $m/z$  = 391.26/392.26/393.27 (50/100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.70 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

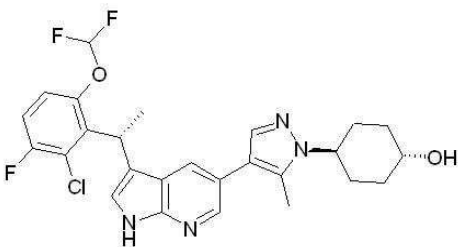
[0838] 실시예 97: 1-{4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]피페리딘-1-일}에탄온



[0839]

[0840] 3-((S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-5-[5-메틸-1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(40.0 mg, 0.0794 mmol), 아세트산(23.8 mg, 0.397 mmol), TBTU(51.0 mg, 0.159 mmol), 트라이에틸아민(40.2 mg, 0.397 mmol) 및 DCM(4 ml, 60 mmol)의 혼합물을 rt에서 10 분간 교반하였다. 상기 용액을 EtOAc로 추출하고, 1M HCl로 세척하고 이어서 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시키고 실리카젤 상에 로딩하고 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 생성물을 2 내지 3% (MeOH 중의 7N  $\text{NH}_3$ )/DCM으로 용출시키고, 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.84 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 1.93-2.04 (m, 3 H), 2.12 (dd,  $J$  = 15.4, 2.5 Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.76-2.88 (m, 1 H), 3.32-3.35 (m, 1 H), 4.08 (dd,  $J$  = 14.0, 1.9 Hz, 1 H), 4.43-4.54 (m, 1 H), 4.64-4.73 (m, 1 H), 5.11 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H), 6.43 (br. s., 1 H), 7.12 (dd,  $J$  = 8.8, 4.5 Hz, 1 H), 7.19 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H), 7.38 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 8.13 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H).  $\text{MS(ES}^+)$ :  $m/z$  = 546.17/548.18(100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.43 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

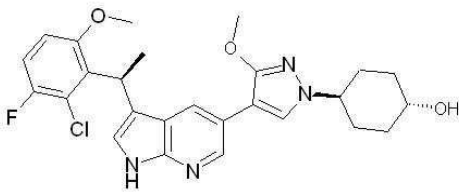
[0841] 실시예 98: 트랜스-4-[4-(3-((1R)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올



[0842]

[0843] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.44-1.57 (m, 2 H), 1.84 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 1.91-2.14 (m, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 3.67 (tt,  $J$  = 11.0, 4.2 Hz, 1 H), 4.12-4.24 (m, 1 H), 5.11 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 6.44 (br. s., 1 H), 7.12 (dd,  $J$  = 8.7, 4.7 Hz, 1 H), 7.19 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H), 7.33-7.41 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 8.12 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H).  $\text{MS(ES}^+)$ :  $m/z$  = 519.12/521.13 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.38 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

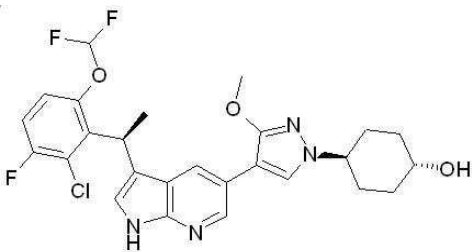
[0844] 실시예 99: 트랜스-4-(4-(3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3-메톡시-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올



[0845]

[0846] 앞서 탈기된 다이옥산/H<sub>2</sub>O(5:1)(4.00 ml) 중의 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-요오도-3-메톡시-1H-피라졸(0.088 g, 0.20 mmol), 3-[(S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시-페닐)-에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다이옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.0699 g, 0.162 mmol), 탄산 칼륨(0.0673 g, 0.487 mmol), 칼륨 플루오라이드(0.00943 g, 0.162 mmol)의 용액을 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.00937 g, 0.00811 mmol)로 충전하고 배기하고 N<sub>2</sub>(3x)로 충전하고 극초단파 조건[바이오테이지, 100 °C, 40 분, 고 흡수] 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 추가적인 양의 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.00938 g, 0.00812 mmol) 및 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-요오도-3-메톡시-1H-피라졸(0.0354 g, 0.0812 mmol)로 충전하고 배기하고 N<sub>2</sub> 기체(3x)로 충전하고 극초단파 조건[바이오테이지, 100 °C, 30 분, 고 흡수] 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 다이클로라이드·다이클로로메탄(0.00663 g, 0.00812 mmol)으로 충전하고 비우고 N<sub>2</sub>로 충전하고 극초단파 조건[바이오테이지, 100 °C, 30 분, 고 흡수] 하에서 가열하였다. 상기 반응을 정지시키고 1,4-다이옥산(0.500 ml) 중의 4M의 HCl로 충전하고 극초단파 조건[바이오테이지, 60 °C, 15 분, 고 흡수] 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 CHCl<sub>3</sub>와 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분배하고 분리시켰다. 수성층을 CHCl<sub>3</sub>(3x)로 재추출하고 합한 유기 분획들을 염수(1x)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 조 암갈색 오일을 생성시켰다. 이를 실리카 젤 상에서 크로마토그래피에 정제시켜 [ISCO 콤비플래시, 12 g 카트리지, DCM 중의 2% MeOH → DCM 중의 10% MeOH], 황색 고체로서 표제 화합물을 생성시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.42-1.54 (m, 2H), 1.80 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.83-1.94 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 3H), 3.59-3.71 (m, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.95-4.04 (m, 1H), 5.09 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 4.3, 8.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 499.18 (75), 501.14 (25) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.56 min (vnonpolar\_5min, ZQ3).

[0847] 실시예 100: 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3-메톡시-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산을



[0848]

[0849] 앞서 탈기된 다이옥산/H<sub>2</sub>O(5:1)(2.03 ml) 중의 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-3-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸(0.0305 g, 0.0698 mmol), 3급-부틸 5-브로모-3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(0.0330 g, 0.0635 mmol), 탄산 칼륨(0.0263 g, 0.190 mmol), 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 다이클로라이드·다이클로로메탄(5.18 mg, 0.00635 mmol)의 용액을 배기하고 N<sub>2</sub>(3x)로 충전하고 1 시간 동안 100 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 추가적인 양의 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-3-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸(0.00800 g, 0.0183 mmol) 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 다이클로라이드·다이클로로메탄(5.18 mg, 0.00634 mmol)으로 충전하고 배기하고 N<sub>2</sub> 기체(3x)로 충전하고 추가로 1 시간 동안 100 °C로 가열하였다. 상기 반응물을 1,4-다이옥

산(0.500 ml) 중의 4M의 HCl로 충전하고 45 분간 50 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 CHCl<sub>3</sub>와 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분배하고 분리시켰다. 수성층을 CHCl<sub>3</sub>/MeOH(4x)로 재추출하고 합한 유기 분획들을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 조 갈색 오일을 생성시켰다. 상기 조 물질을 실리카 젤 상에서 크로마토그래피에 추가로 정제시켜[ISCO 콤비플래시, 4 g 골드 카트리지, 100% DCM → DCM 중의 8% MeOH], 오렌지색 고체로서 표제 화합물을 생성시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.40-1.53 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 5H), 2.02-2.15 (m, 4H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.89-4.01 (m, 4H), 5.09 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (br. s., 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.32 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 535.05 (75), 537.02 (25) [MH<sub>2</sub><sup>+</sup>], HPLC: t<sub>R</sub> = 2.63 min (vnonpolar\_5min, ZQ3).

**[0850] 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-3-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸**

**[0851]** 무수 탈기된 THF(2.0 ml) 중의 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-요오도-3-메톡시-1H-피라졸(0.0500 g, 0.114 mmol)의 용액을 -10 °C로 냉각시키고 아르곤의 분위기 하에서 5 분의 기간에 걸쳐 THF(0.352 ml, 0.458 mmol) 중의 1.30M의 아이소프로필마그네슘 클로라이드로 적가 충전하였다. 상기 반응을 -10 °C에서 40 분간 유지시키고 이어서 2-메톡시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란(0.0939 ml, 0.573 mmol)으로 충전하고 0 °C에서 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl(2.0 ml)로 급냉시키고 EtOAc와 H<sub>2</sub>O 사이에 분배시켰다. 수성층을 EtOAc(3x)로 재추출하고 합한 유기 분획들을 염수(1x)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 조 황색 오일을 생성시켰다. 상기 조 물질을 실리카 젤 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켜[ISCO 콤비플래시, 4 g 골드 카트리지, 100% 헵탄 → 헵탄 중 30% EtOAc로 용출], 백색 왁스질 고체로서 표제 화합물을 생성시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.02-0.02 (m, 6H), 0.79-0.84 (m, 9H), 1.19 (s, 12H), 1.32-1.44 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.76-3.79 (m, 3H), 3.86 (tt, J = 3.8, 12 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 436.27, 437.26, 438.29 [MH<sub>2</sub><sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 4.05 min (vnonpolar\_5min, ZQ3).

**[0852] 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-4-요오도-3-메톡시-1H-피라졸**

**[0853]** 무수 DCM(10.8 ml) 중의 트랜스-4-(4-요오도-3-메톡시-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올(0.359 g, 1.11 mmol), 1H-이미다졸(0.228 g, 3.34 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(0.0272 g, 0.223 mmol)의 용액을 3급-부틸다이메틸실릴 클로라이드(0.336 g, 2.23 mmol)로 충전하고 rt에서 20 분간 교반하였다. 반응물을 CHCl<sub>3</sub>과 1M NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분배하고 분리시켰다. 수성 층을 CHCl<sub>3</sub>(3x)로 재추출하고 합한 유기 분획들을 염수(1x)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 조 무색 오일을 생성시켰다. 상기 조 물질을 실리카 젤 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켜[헵탄 중 5% EtOAc로 용출시킴], 등명한 무색 오일로서 표제 화합물을 생성시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.09 (d, J = 0.51 Hz, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.41-1.54 (m, 2H), 1.74-1.87 (m, 2H), 1.93-2.09 (m, 4H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.86 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 3.96 (tt, J = 3.9, 12 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 437.17 (100) [MH<sub>2</sub><sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 4.98 min (vnonpolar\_5min, ZQ3).

**[0854] 트랜스-4-(4-요오도-3-메톡시-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올**

**[0855]** 아세톤(40.3 ml) 및 H<sub>2</sub>O(44.5 ml) 중의 1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일)-4-요오도-3-메톡시-1H-피라졸(1.00 g, 2.74 mmol), 피리디늄 p-톨루엔설포네이트(1.38 g, 5.49 mmol)의 혼합물을 60 °C에서 23 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 아세톤을 제거하고 이어서 EtOAc와 H<sub>2</sub>O 사이에 분배시키고 분리시켰다. 수성 층을 EtOAc(3x)로 재추출하고 합한 유기 분획들을 염수(1x)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 황색 오일 890 mg을 생성시켰다. 이를 무수 EtOH(16.0 ml)에 용해하고 붕수소화 나트륨(0.156 g, 4.12 mmol)으로 충전하고 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CHCl<sub>3</sub>과 1M NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분배하고 분리시켰다. 수성 층을 CHCl<sub>3</sub>(3x)로 재추출하고 합한 유기 분획들을 염수(1 x)로

세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 젤 상에서 크로마토 그래피에 의해 정제시켜[ISCO 콤비플래시, 헵탄 중 20% EtOAc → 헵탄 중의 75% EtOAc로 용출], 등명한 무색 오일로서 표제 화합물을 생성시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.36-1.49 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 4H), 3.61 (tt, J = 4.0, 11 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.96 (tt, J = 3.8, 12 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 323.08 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.40 min (nonpolar\_5min, ZQ3).

[0856] 1-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일)-4-요오도-3-메톡시-1H-피라졸

[0857] 무수 탈기된 DMF(26.1 ml) 중의 4-요오도-3-메톡시-1H-피라졸(0.783 g, 3.50 mmol), 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일 4-메틸벤젠설포네이트(1.20 g, 3.84 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.71 g, 5.24 mmol)의 용액을 3 시간 동안 100 °C로 가열하였다. LCMS로부터, 여전히 출발 물질(피라졸)이 존재하였으며 따라서 반응 혼합물을 추가적인 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-일 4-메틸벤젠설포네이트(0.437 g, 1.40 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.683 g, 2.10 mmol)로 충전하고 100 °C로 추가로 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml)와 H<sub>2</sub>O(25 ml) 사이에 분배시키고, 분리시켰다. 수성 층을 EtOAc(3x)로 재추출하고 합한 유기 분획들을 H<sub>2</sub>O(3 x 25 ml), 염수(1x)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 조 오렌지색 오일/고체 혼합물 1.29 g을 생성시켰다. 상기 조 물질을 MeOH로부터 결정화하고 백색 결정을 소결 깔때기를 통해 여과하여 백색 결정으로서 표제 화합물을 생성시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.63-1.74 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.91-3.99 (m, 4H), 4.00-4.09 (m, 1H), 7.48 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 365.05 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.98 min (polar\_5min, ZQ3).

[0858] 4-요오도-3-메톡시-1H-피라졸

[0859] 무수 DMF(8.00 ml) 중의 3-메톡시-1H-피라졸(0.500 g, 5.10 mmol)의 용액을 -30 °C로 냉각시키고 NIS(1.15 g, 5.10 mmol)로 충전하였다. 반응 혼합물을 -30 °C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -30 °C에서 H<sub>2</sub>O로 충전하고, 이어서 반응물을 EtOAc로 충전하고 분리시켰다. 수성 층을 EtOAc(3x)로 재추출하고 합한 유기 분획들을 H<sub>2</sub>O(2x), 1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(1x), 염수(1x)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 밝은 황색 고체로서 표제 화합물을 생성시켰다. 이 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 취하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 3.88 (s, 3H), 7.50 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 225.04 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.97 min (polar\_5min, ZQ3).

[0860] 3-메톡시-1H-피라졸

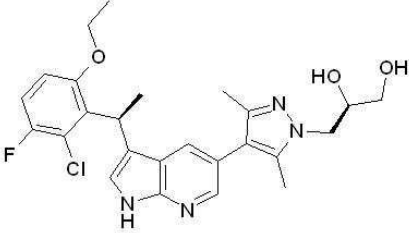
[0861] 2-부탄온(36.0 ml) 중의 1-아세틸-1,2-다이하이드로-3H-피라졸-3-온(1.50 g, 11.9 mmol), 탄산 칼륨(1.64 g, 11.9 mmol)의 용액을 다이메틸 설페이트(1.24 ml, 13.1 mmol)로 충전하고 90 분간 가열 환류시켰다. 추가 량의 다이메틸 설페이트(0.225 ml, 2.38 mmol)를 가하고 반응물을 추가로 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고 소결 깔때기를 통해 여과하고 여액을 진공 하에서 농축시켜 어두운 황색 오일을 생성시켰다. 조 오일을 THF/MeOH의 1:1 혼합물(40 ml)에 용해된 10M NaOH(0.595 ml)로 충전하고 rt에서 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 EtOAc 와 염수 사이에 분배시키고 분리시켰다. 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 오렌지색 오일로서 표제 화합물을 생성시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.92 (s, 3H), 5.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 99.13 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.56 min (polar\_5min, ZQ3).

[0862] 1-아세틸-1,2-다이하이드로-3H-피라졸-3-온

[0863] 피리딘(20.4 ml, 252 mmol) 중의 1,2-다이하이드로-3H-피라졸-3-온(4.50 g, 26.8 mmol)의 혼합물을 95 °C로 가열하고, 이어서 15 분의 기간에 걸쳐 피리딘(9.64 ml, 119 mmol) 중의 아세트산 무수물(5.10 ml, 54.0 mmol)의 용액으로 충전하였다. 반응물을 95 °C에서 추가로 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 어두운 적색 오일을 생성시키고 이를 MeOH로 연마하고 여과하여 밝은 황색 고체로서 표제 화합물을 생성시

켰다. 두 번째 수확물을 상기 모액으로부터 단리하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2.48 (s, 3H) 6.00 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 10.95 (br. s., 1H). MS (ES+):  $m/z$  127.23 (100)  $[\text{MH}^+]$ . HPLC:  $t_R$  = 0.82 min (polar\_5min, ZQ3).

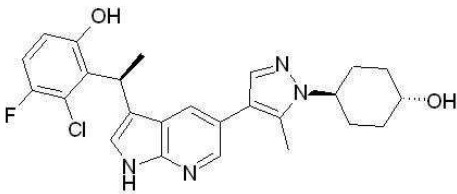
[0864] 실시예 101: (2R)-3-(4-{3-((1S)-1-[2-클로로-6-에톡시-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-1,2-다이올



[0865]

[0866] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.15 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 3 H), 1.81 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 3.47-3.69 (m, 3 H), 3.89-4.09 (m, 3 H), 4.11-4.20 (m, 1 H), 5.08 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H), 6.83 (dd,  $J$  = 8.8, 4.3 Hz, 1 H), 7.00-7.08 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H). MS(ES+):  $m/z$  = 487.18/489.19 (100/50)  $[\text{MH}^+]$ . HPLC:  $t_R$  = 1.36 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

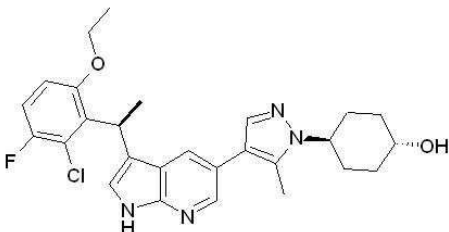
[0867] 실시예 102: 3-클로로-4-플루오로-2-[(1S)-1-[5-[1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]에틸]페놀



[0868]

[0869] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.44-1.57 (m, 2 H), 1.82 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 1.89-2.01 (m, 4 H), 2.05-2.11 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 3.67 (m,  $J$  = 10.9, 10.9, 4.3, 4.2 Hz, 1 H), 4.15-4.23 (m, 1 H), 5.04-5.14 (m, 1 H), 6.68 (dd,  $J$  = 8.8, 4.5 Hz, 1 H), 6.92 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.35 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.50 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H), 8.09 (br. s., 1 H). MS(ES+):  $m/z$  = 469.15/471.16 (100/50)  $[\text{MH}^+]$ . HPLC:  $t_R$  = 1.30 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0870] 실시예 103: 트랜스-4-(4-{3-[(1R)-1-(2-클로로-6-에톡시-3-플루오로페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산을

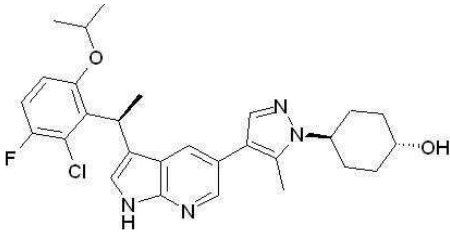


[0871]

[0872] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.16 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 3 H), 1.44-1.59 (m, 2 H), 1.81 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 1.89-2.14 (m, 6 H), 2.21 (s, 3 H), 3.56-3.73 (m, 2 H), 3.95 (qd,  $J$  = 7.1, 6.8 Hz, 1 H), 4.13-4.24 (m, 1 H), 5.03-5.13 (m, 1 H), 6.84 (dd,  $J$  = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.06 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H), 7.34 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.36 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1

H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 497.31/499.33 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.28 min (polar\_2min, UPLC-ACQUITY).

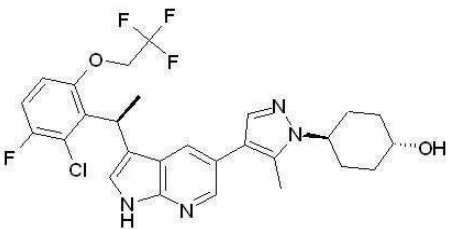
[0873] 실시예 104: 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-3-플루오로-6-(프로판-2-일옥시)페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산을



[0874]

[0875] DMF(0.8 ml, 10 mmol) 중의 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-하이드록시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(13.0 mg, 0.0277 mmol), 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(12.7 mg, 0.0919 mmol)의 용액에 아이소프로필 요오다이드(16.06 mg, 0.09451 mmol)를 가하고 상기 혼합물을 2 시간 동안 40 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물(3x)로 세척하였다. 유기 층을 진공 하에서 농축시키고, 트랜스-4-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산을(12.71 mg, 0.04151 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.599 mg, 0.001384 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3 당량) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(1 ml, 10 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 극초단파 반응기에서 95 °C에서 20 분간 가열하였다. H<sub>2</sub>O(0.069 ml, 0.83 mmol) 중의 12M의 HCl을 가하고, 상기 용액을 45 °C로 1 시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 HPLC 정제에 바로 사용하였으며 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.68 (br. s., 3 H), 1.24 (d, J = 5.8 Hz, 3 H), 1.45-1.57 (m, 2 H), 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.94-2.11 (m, 6 H), 2.19 (s, 3 H), 3.68 (tt, J = 11.0, 4.2 Hz, 1 H), 4.12-4.24 (m, 1 H), 4.35-4.51 (m, 1 H), 5.01-5.12 (m, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1 H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 2.9, 1.6 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 511.34/513.33 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.33 min (polar\_2min, UPLC-ACQUITY).

[0876] 실시예 105: 트랜스-4-[4-(3-((1S)-1-[2-클로로-3-플루오로-6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산을

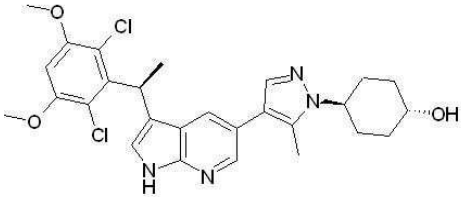


[0877]

[0878] DMF(0.8 ml, 10 mmol) 중의 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-하이드록시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(13.0 mg, 0.0277 mmol), 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(12.7 mg, 0.0919 mmol)의 용액에 2,2,2-트라이플루오로메틸 트라이플레이트(21.94 mg, 0.09451 mmol)를 가하고 상기 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물(3x)로 세척하였다. 유기 층을 진공 하에서 농축시키고, 트랜스-4-[5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산을(12.71 mg, 0.04151 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.599 mg, 0.001384 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3 당량) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(1 ml, 10 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 극초단파 반응기에서 95 °C에서 20 분간 가열하였다. H<sub>2</sub>O(0.069 ml, 0.83 mmol) 중의 12M의 HCl을 가하고, 상기 용액을 45 °C로 1 시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 HPLC 정제에 바로 사용하였으며 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.43-1.59 (m, 2 H), 1.82 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.89-2.14 (m, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 3.61-3.73 (m, 1 H), 4.07-4.26 (m, 2 H), 4.42 (dd, J = 14.4, 5.3 Hz, 1 H), 5.11 (q, J = 7.5 Hz, 1

H), 6.91 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1 H), 7.10-7.16 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 551.32/553.33 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.28 min (polar\_2min, UPLC-ACQUITY).

[0879] 실시예 106: 트랜스-4-(4-(3-[(1S)-1-(2,6-다이클로로-3,5-다이메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올



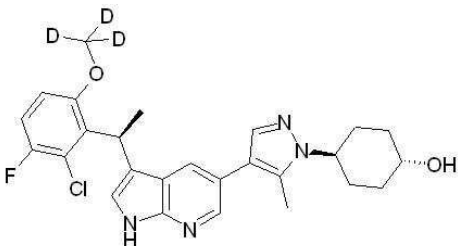
[0880]

[0881] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.45-1.58 (m, 2 H), 1.85 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.93-2.04 (m, 4 H), 2.06-2.13 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 3.69 (tt, J = 10.9, 4.2 Hz, 1 H), 3.83 (br. s., 3 H), 3.95 (br. s., 3 H), 4.18 (tt, J = 11.1, 4.3 Hz, 1 H), 5.35 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 1.8 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 529.17/531.17 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.40 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0882] 5-브로모-3-[(1S)-1-(2,6-다이클로로-3,5-다이메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0883] 표제 화합물을, 2-클로로-3-플루오로-6-메톡시벤즈알데하이드로부터 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성에 대한 과정(상기 참조)에 따라, 공지된 2,6-다이클로로-3,5-다이메톡시벤즈알데하이드(문헌[Synth. Commun. 2000, 30(12), 2133-2141])로부터 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.90 (brs, 6H), 5.14 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 11.75 (brs, 1H).

[0884] 실시예 107: 트랜스-4-(4-(3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)메틸옥시]페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산올

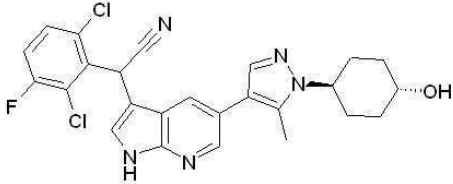


[0885]

[0886] DMF(2 ml, 30 mmol) 중의 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-하이드록시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(40.0 mg, 0.0852 mmol), 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(35.31 mg, 0.2555 mmol)의 용액에 요오도메탄-d<sub>3</sub>(0.026 ml, 0.43 mmol)을 가하고 상기 혼합물을 rt에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 회석하고 물(3x)로 세척하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시키고, 1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보로란-2-일)-1H-피라졸(53.71 mg, 0.1277 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(4.920 mg, 0.004258 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3 당량) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(3 ml, 30 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 극초단파 반응기에서 95 °C에서 20 분간 가열하였다. H<sub>2</sub>O(0.21 ml, 2.6 mmol) 중의 12M의 HCl을 가하고, 상기 용액을 45 °C로 1 시간 동안 가열하였다. 상기 물질을 진공 하에서 농축시키고, DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하고, 컬럼 크로마토그래피를 위해 실리카젤 상에 로딩하였다. 생성물을 1 내지 3%(MeOH 중의 7N

NH<sub>3</sub>/DCM으로 용출하고 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시키고, MeOH에 재용해하고, Et<sub>2</sub>O(0.43 ml, 0.86 mmol) 중의 2.0M의 HCl을 가하였다. 상기 용액을 rt에서 30 분 동안 교반하고 진공 하에서 농축시켜 HCl 염으로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.44-1.59 (m, 2 H), 1.81 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.93-2.14 (m, 6 H), 2.24 (s, 3 H), 3.69 (tt, J = 11.0, 4.2 Hz, 1 H), 4.20 (tdd, J = 11.1, 11.1, 4.5, 4.2 Hz, 1 H), 5.11 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 486.21/488.21 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.39 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0887] 실시예 108: (2,6-다이클로로-3-플루오로페닐){5-[1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일}아세트나이트릴



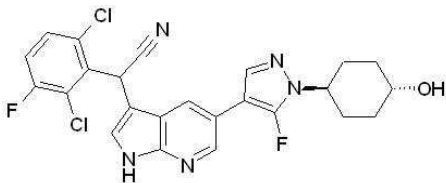
[0888]

[0889] 실시예 69에 대해 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.46-1.61 (m, 2 H), 1.93-2.17 (m, 6 H), 2.34 (s, 3 H), 3.70 (tt, J = 11.0, 4.2 Hz, 1 H), 4.17-4.30 (m, 1 H), 6.52-6.60 (m, 1 H), 7.37-7.48 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.61 (dd, J = 9.0, 4.9 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 1.5 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 498.12/500.12 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.30 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0890] (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)아세트나이트릴

[0891] DCM(5.00 ml, 78.0 mmol) 중의 트라이메틸실릴 시아나이드(0.51 ml, 3.8 mmol) 및 인듐(III)브로마이드(34.1 mg, 0.0961 mmol)의 교반된 혼합물에 (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)메탄올(150.0 mg, 0.3846 mmol)을 가하였다. 생성 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(DCM/헥산 1:1 용출제로서)에 의해 정제시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 6.52 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.45 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 397.85, 399.88, 401.85 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 4.19 min (OpenLynx, polar\_5min).

[0892] 실시예 109: 다이클로로-3-플루오로-페닐)-(5-[5-플루오로-1-(4-하이드록시-사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-아세트나이트릴



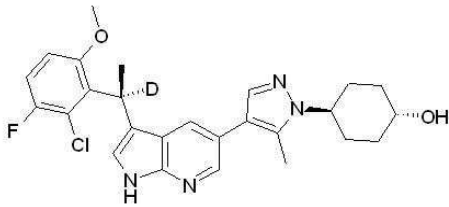
[0893]

[0894] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. DCM 중의 0 → 10% MeOH로 용출하면서 텔라다인/ISCO에 의해 정제시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.37-1.60 (m, 2H), 1.88-2.20 (m, 6H), 3.57-3.76 (m, 1H), 4.15-4.35 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

[0895] 실시예 110: 트랜스-4-(4-(3-[(1S)-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)(1-<sup>2</sup>H)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-



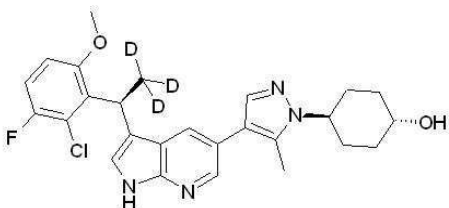
일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산을



[0896]

[0897] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.45-1.58 (m, 2 H), 1.79 (s, 3 H), 1.91-2.05 (m, 4 H), 2.08 (d, J = 12.6 Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 3.56-3.79 (m, 4 H), 4.15-4.23 (m, 1 H), 6.89 (dd, J = 8.5, 3.8 Hz, 1 H), 7.09 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.40 (br. s., 1 H), 7.47 (s, 1 H), 8.11 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 484.18/486.19 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.39 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0898] 실시예 111: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)(2,2,2-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산을



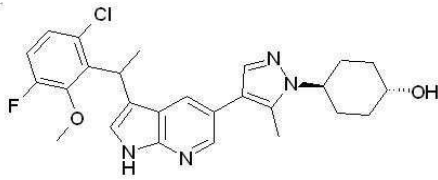
[0899]

[0900] 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)(2,2,2-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(50.0 mg, 0.129 mmol), 1-(트랜스-4-{3급-부틸(다이메틸)실릴}옥시)사이클로헥실)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보로란-2-일)-1H-피라졸(81.56 mg, 0.1940 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(7.471 mg, 0.006466 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(53.62 mg, 0.3879 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(3 ml, 30 mmol)의 혼합물을 95 °C로 2 시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 rt로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(0.108 ml, 1.29 mmol) 중의 12M의 HCl을 가하였다. 상기 물질을 진공 하에서 농축시키고, DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하였다. 유기층을 2 내지 4%(MeOH 중의 7N NH<sub>3</sub>)/DCM으로 용출 하면서, 실리카겔 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시키고, MeOH에 재용해하고, Et<sub>2</sub>O(0.65 ml, 1.3 mmol) 중의 2.0M의 HCl을 rt에서 가하였다. 상기 용액을 진공 하에서 농축시켜 HCl 염으로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.45-1.60 (m, 2 H), 1.94-2.05 (m, 4 H), 2.07-2.15 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 3.58-3.76 (m, 4 H), 4.15-4.25 (m, 1 H), 5.09 (s, 1 H), 6.89 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1 H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 486.17/488.17 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.39 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0901] 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)(2,2,2-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0902] 라세미 5-브로모-3-[1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)(2,2,2-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을, 상업적으로 입수할 수 있는 CD<sub>3</sub>MgI로부터 제조된 Et<sub>2</sub>O 중 Zn(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>의 용액을 사용함을 제외하고, 상기 중수소화되지 않은 화합물에 대해 개시된 바와 같이 5-브로모-3-[(2-클로로-6-메톡시-3-플루오로페닐)-하이드록시메틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 제조하였다. 상기 라세미 혼합물을 키랄 정지상 상에서 SFC에 의해 거울상 이성체로 분리시켰다. 상기 (1S) 거울상 이성체에 대한 분석학적 SFC(키랄팩 IA 4.6 x 100 mm I.D., 용매 90:10 scCO<sub>2</sub>/메탄올 등용매, 유량 4.0 ml/분, 254 nm에서 UV 검출): t<sub>R</sub> = 3.8 min.

[0903] 실시예 112: 트랜스-4-(4-{3-[(1-(6-클로로-3-플루오로-2-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일}사이클로헥산올



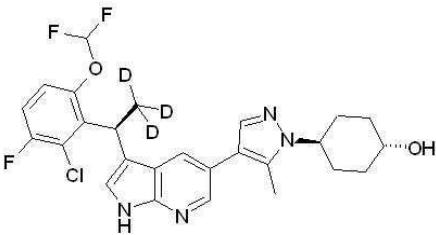
[0904]

[0905] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.45-1.59 (m, 2 H), 1.83 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 1.93-2.16 (m, 6 H), 2.24 (s, 3 H), 3.37 (br. s., 3 H), 3.69 (tt,  $J$  = 11.0, 4.3 Hz, 1 H), 4.20 (tt,  $J$  = 11.1, 4.4 Hz, 1 H), 5.02 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H), 7.05 (dd,  $J$  = 11.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.19 (dd,  $J$  = 9.0, 4.7 Hz, 1 H), 7.40 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.44 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.15 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  = 483.19/485.19 (100/50) [ $\text{MH}^+$ ]. HPLC:  $t_R$  = 1.41 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0906] 5-브로모-3-[1-(6-클로로-3-플루오로-2-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0907] 표제 화합물을, 2-클로로-3-플루오로-6-메톡시벤즈알데하이드로부터 5-브로모-3-[1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 합성에 대한 과정(상기 참조)에 따라, 6-클로로-3-플루오로-2-메톡시벤즈알데하이드로부터 제조하였다. 6-클로로-3-플루오로-2-메톡시벤즈알데하이드를 메탄올 중의 나트륨 메톡사이드와의 반응에 의해 공지된 6-클로로-2,3-다이플루오로벤즈알데하이드로부터 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.78 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 3.44 (brs, 3H), 4.94 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J$  = 9.0, 9.0 Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J$  = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 9.68 (brs, 1H).

[0908] 실시예 113: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)(2,2,2- $^2\text{H}_3$ )에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일}사이클로헥산올



[0909]

[0910] 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)(2,2,2- $^2\text{H}_3$ )에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(50.0 mg, 0.0956 mmol), 1-(트랜스-4-{[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시}사이클로헥실)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보로란-2-일)-1H-피라졸(60.32 mg, 0.1435 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.526 mg, 0.004782 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (39.66 mg, 0.2869 mmol) 및 4:1 다이옥산: $\text{H}_2\text{O}$ (2 ml, 20 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 95  $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 상기 용액을 rt로 냉각시키고,  $\text{H}_2\text{O}$ (0.079 ml, 0.96 mmol) 중의 12M의 HCl을 가하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, DCM 및 포화된  $\text{NaHCO}_3$  사이에 분배시켰다. 유기층을 2 내지 4%(MeOH 중의 7N  $\text{NH}_3$ )/DCM으로 용출하면서, 실리카젤 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시키고, MeOH에 재용해하고,  $\text{Et}_2\text{O}$ (0.48 ml, 0.96 mmol) 중의 2.0M의 HCl을 rt에서 가하였다. 상기 용액을 진공 하에서 농축시켜 HCl 염으로서 표제 화합물을 제공하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.45-1.59 (m, 2 H), 1.92-2.15 (m, 6 H), 2.24 (s, 3 H), 3.69 (tt,  $J$  = 11.0, 4.2 Hz, 1 H), 4.20 (tt,  $J$  = 11.1, 4.5 Hz, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 6.45 (br. s., 1 H), 7.09-7.17 (m, 1 H), 7.17-7.22 (m, 1 H), 7.40 (dd,  $J$  = 5.2, 1.6 Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 8.14 (d,  $J$  =

2.0 Hz, 1 H). MS(ES+): m/z = 522.18/524.19 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.41 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0911] 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)(2,2,2-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)에틸]-1H-피롤로 [2,3-b]피리딘-1-카복실레이트

[0912] 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-하이드록시페닐)(2,2,2-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)에틸]-1H-피롤로 [2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(240.0 mg, 0.5077 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(140.3 mg, 1.015 mmol) 및 DMF(5 ml, 60 mmol)의 용액에 클로로다이플루오로아세트산 에틸 에스터(0.64 ml, 5.1 mmol)를 가하고 상기 반응물을 4 시간 동안 70 °C로 가열하였다. 상기 용액을 rt로 냉각시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(2x)로 세척하고 진공 하에서 농축시켰다. 상기 물질을 5 내지 10% EtOAc/헥산으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES+): m/z = 522.04/524.04/526.04 (85/100/30) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.99 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

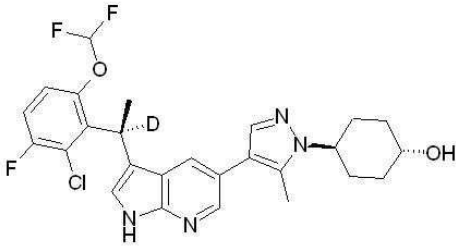
[0913] 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-하이드록시페닐)(2,2,2-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)에틸]-1H-피롤로 [2,3-b]피리딘-1-카복실레이트

[0914] 0 °C에서 THF 중의 2-[(1S)-1-(5-브로모-1H-피롤로 [2,3-b]피리딘-3-일)(2,2,2-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)에틸]-3-클로로-4-플루오로페놀(250.0 mg, 0.6709 mmol)의 용액에, 수소화 나트륨(48.30 mg, 2.013 mmol)을 THF 중의 현탁액을 통해 가하였다. THF(10 ml, 100 mmol) 중의 다이-3급-부틸다이카보네이트(585.7 mg, 2.684 mmol)의 용액을 가하고 상기 반응물을 rt로 밤새 가온하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시키고, DCM(50 ml, 800 mmol) 중에 재용해하고, 피페리딘(5 ml, 50 mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 밤새 32 °C로 가열하여 O-BOC 그룹을 제거하였다. 상기 용액을 DCM 및 물로 추출하고, 이를 2M HCl로 pH = 5로 연마하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시키고 10 내지 20% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES+): m/z = 472.05/474.06/476.05 (85/100/30) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.86 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0915] 2-[(1S)-1-(5-브로모-1H-피롤로 [2,3-b]피리딘-3-일)(2,2,2-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)에틸]-3-클로로-4-플루오로페놀

[0916] DCM(5.7 ml, 90 mmol) 중의 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)(2,2,2-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)에틸]-1H-피롤로 [2,3-b]피리딘(235.0 mg, 0.6078 mmol)의 -78 °C 용액에 DCM(3.04 ml, 3.04 mmol) 중의 1.0M의 BBr<sub>3</sub>을 서서히 가하였다. 상기 용액을 rt로 밤새 가온하였다. 상기 플라스크를 0 °C로 냉각시키고, 반응물을 MeOH(5 ml)에 이어서 MeOH 중의 7N NH<sub>3</sub>(5 ml)으로 급냉시켰다. 상기 용매를 진공 하에서 제거하고 상기 물질을 DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다. MS(ES+): m/z = 413.02/415.02/417.02 (80/100/30) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.56 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0917] 실시예 114: 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)(1-<sup>2</sup>H)에틸]-1H-피롤로 [2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산을



[0918]

[0919] 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)(1-<sup>2</sup>H)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(50.0 mg, 0.0960 mmol), 1-(트랜스-4-{[3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시}사이클로헥실)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보로란-2-일)-1H-피라졸(60.56 mg, 0.1440 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(5.548 mg, 0.004801 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(39.81 mg, 0.2880 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(2 ml, 20 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 95 °C로 가열하였다. 상기 용액을 rt로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(0.08001 ml, 0.9602 mmol) 중의 12M의 HCl을 가하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분배시켰다. 유기층을 2 내지 4%(MeOH 중의 7N NH<sub>3</sub>)/DCM으로 용출하면서, 실리카젤 상에 건조-로딩하고 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시키고, MeOH에 재용해하고, Et<sub>2</sub>O(0.48 ml, 0.96 mmol) 중의 2.0M의 HCl을 rt에서 가하였다. 상기 용액을 진공 하에서 농축시켜 HCl 염으로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.45-1.59 (m, 2 H), 1.84 (s, 3 H), 1.90-2.15 (m, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 3.69 (tt, J = 11.0, 4.1 Hz, 1 H), 4.19 (tdd, J = 11.1, 11.1, 4.5, 4.3 Hz, 1 H), 6.45 (br. s., 1 H), 7.08-7.16 (m, 1 H), 7.16-7.22 (m, 1 H), 7.36-7.44 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 520.16/522.17 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.41 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0920] 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)(1-<sup>2</sup>H)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트

[0921] 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-하이드록시페닐)(1-<sup>2</sup>H)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(258.0 mg, 0.5481 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(151.5 mg, 1.096 mmol) 및 DMF(5 ml, 70 mmol)의 혼합물에 클로로다이플루오로아세트산 에틸 에스터(0.70 ml, 5.5 mmol)를 가하고 상기 반응물을 4 시간 동안 70 °C로 가열하였다. 상기 용액을 rt로 냉각시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(2x)로 세척하고 진공 하에서 농축시켰다. 상기 물질을 5 내지 10% EtOAc/헥산으로 용출시키면서, 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 520.97/522.97/524.98 (85/100/30) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.99 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0922] 3급-부틸 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-하이드록시페닐)(1-<sup>2</sup>H)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트

[0923] 0 °C에서 THF(10 ml, 100 mmol) 중의 2-[(1S)-1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)(1-<sup>2</sup>H)에틸]-3-클로로-4-플루오로페놀(248.6 mg, 0.6709 mmol)의 용액에, THF 중의 수소화 나트륨(48.30 mg, 2.013 mmol)을 가하였다. THF 중의 다이-3급-부틸다이카보네이트(585.7 mg, 2.684 mmol)의 용액을 가하고 상기 반응물을 rt로 밤새 가온하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl을 가하고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 상기 물질을 DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시키고, DCM(50 ml, 800 mmol) 중에 재용해하고, 피페리딘(4 ml, 40 mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 밤새 32 °C로 가열하여 O-BOC 그룹을 제거하였다. 상기 용액을 DCM 및 물로 추출하고, 이를 2M HCl로 pH = 5로 연마하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시키고 10 내지 20% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 470.03/472.04/474.04 (85/100/30) [MH<sup>+</sup>].

HPLC:  $t_R = 1.86$  min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

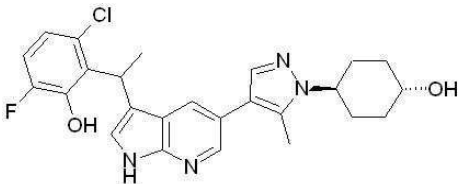
[0924] 2-[(1S)-1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)(1-<sup>2</sup>H)에틸]-3-클로로-4-플루오로페놀

[0925] DCM(15 ml, 230 mmol) 중의 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)(1-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(255.0 mg, 0.6629 mmol)의 -78 °C 용액에 DCM(3.3 ml, 3.3 mmol) 중의 1.0M의 BBr<sub>3</sub>을 서서히 가하였다. 상기 용액을 rt로 밤새 가온하였다. 상기 플라스크를 0 °C로 냉각시키고, 반응물을 MeOH(5 ml)에 이어서 MeOH 중의 7N NH<sub>3</sub>(5 ml)으로 급냉시켰다. 상기 용매를 진공 하에서 제거하고 상기 물질을 DCM 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다. MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z = 369.98/371.98/373.98$  (85/100/30) [MH<sup>+</sup>]. HPLC:  $t_R = 1.56$  min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0926] 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)(1-<sup>2</sup>H)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0927] 라세미 5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)(1-<sup>2</sup>H)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을, 상기 순서의 첫 번째 단계에서 리튬화된 3-클로로-4-플루오로아니솔을 메틸 포메이트 대신에 DMF-d<sub>7</sub>과 반응시킴을 제외하고, 상기 중수소화되지 않은 화합물에 대해 개시된 바와 같이 제조하였다. 상기 라세미 혼합물을 키랄 정지상 상에서 SFC에 의해 거울상 이성체로 분리시켰다. 상기 (1S) 거울상 이성체에 대한 분석학적 SFC(키랄팩 IA 4.6 x 100 mm I.D., 용매 90:10 scCO<sub>2</sub>/메탄올 등용매, 유량 4.0 ml/분, 254 nm에서 UV 검출):  $t_R = 3.8$  min.

[0928] 실시예 115: 3-클로로-6-플루오로-2-(1-{5-[1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일}에틸)-페놀



[0929]

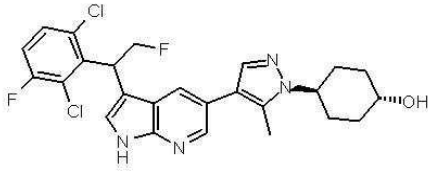
[0930] 5-브로모-3-[1-(6-클로로-3-플루오로-2-하이드록시페닐)에틸]피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터 (100.00 mg, 0.21289 mmol), 1-(트랜스-4-{[3급-부틸(다이메틸)실틸]옥시}사이클로헥실)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보로란-2-일)-1H-피라졸(134 mg, 0.319 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(12.3 mg, 0.0106 mmol), 탄산 칼륨(147.1 mg, 1.064 mmol) 및 4:1 다이옥산:H<sub>2</sub>O(4:1, 1,4-다이옥산:H<sub>2</sub>O, 8 ml, 80 mmol)의 혼합물을 극초단파 반응기에서 100 °C에서 30 분간 가열하였다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(0.8 ml, 10 mmol) 중의 12M의 HCl을 가하고, 상기 용액을 40 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. DCM 중의 0 → 15% MeOH로 용출시키면서 텔레다인/ISCO에 의해 정제시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1.37-1.59$  (m, 2H), 1.84 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.89-2.14 (m, 6H), 2.16-2.27 (m, 3H), 3.68 (ddd, J = 10.9, 6.8, 4.3 Hz, 1H), 4.08-4.26 (m, 1H), 5.09 (br. s., 1H), 6.76-6.88 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 1H), 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

[0931] 5-브로모-3-[1-(6-클로로-3-플루오로-2-하이드록시페닐)에틸]피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[0932] 표제 화합물을, 5-브로모-3-[1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 5-브로모-3-[1-(2-클로로-3-플루오로-6-하이드록시페닐)에틸]피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터의 제조에 대해 개시된 과정에 따라 5-브로모-3-[1-(6-클로로-3-플루오로-2-메톡시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 8.42$  (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 5.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.87 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.68 (s, 9H).

[0933] 실시예 116: 트랜스-4-(4-{3-[1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)-2-플루오로에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-

일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산을



[0934]

[0935]

-20 °C에서 메탄올(5.00 ml, 123 mmol) 및 THF(0.300 ml, 3.70 mmol) 중의 5-[1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-3-[1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)-2-플루오로-2,2-비스(페닐설폰닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(30.00 mg, 0.03333 mmol) 및 이나트륨 수소 포스페이트(94.64 mg, 0.6667 mmol)의 혼합물에 나트륨 수은 amalgam(5% 나트륨; 0.28 g, 0.67 mmol)을 가하였다. 생성 혼합물을 -15 °C 내지 -5 °C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과에 의해 또 다른 플라스크로 옮겨 무기 불용물을 제거하였다. 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(2 ml)을 상기 MeOH 혼합물에 가하고, 이어서 용매를 감압 하에서 제거하여 잔사를 제공하고, 이를 DCM에 의해 희석하고 DCM(20 ml x 3)에 의해 추출하였다. 유기 상을 합하고, 건조시키고 농축시켜 탈설폰화된 중간체[MS(ES<sup>+</sup>): m/z 619.23, 621.23[MH<sup>+</sup>]]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.02 min(polar\_3min, TOF)]를 제공하였다. 상기 중간체를 0 °C에서 THF(0.3 ml)에 용해시키고, 2.0M 수성 HCl(0.50 ml, 1.0 mmol)을 가하고, 생성 혼합물을 rt에서 30 분 동안 교반하였다. NaHCO<sub>3</sub>(112.0 mg, 1.333 mmol)를 상기 혼합물에 서서히 가하여 pH를 약 9로 조절하였다. 이어서 용매를 감압 하에서 제거하여 잔사를 제공하고, 이를 DCM으로 희석하고 DCM(20 ml x 3)에 의해 추출하였다. 유기상을 합하고, 건조시키고 농축시켜 잔사를 제공하고 이를 실리카겔 크로마토그래피(용출제: DCM 중의 5% MeOH)에 의해 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.48-1.60 (m, 2 H), 1.94-2.16 (m, 6 H), 2.26 (s, 3 H), 3.63-3.77 (m, 1 H), 4.15-4.28 (m, 1 H), 5.20-5.54 (m, 2 H), 5.62-5.75 (m, 1 H), 7.28 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.35-7.64 (m, 4 H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 505.06, 507.07 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.33 min (polar\_3min, TOF).

[0936]

5-[1-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-3-[1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)-2-플루오로-2,2-비스(페닐설폰닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0937]

1,4-다이옥산(10.00 ml, 128.1 mmol) 및 H<sub>2</sub>O(2.500 ml, 138.8 mmol) 중의 1-(트랜스-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-피라졸(202.16 mg, 0.48079 mmol), 칼륨 플루오라이드(76.18 mg, 1.311 mmol) 및 3-[2,2-비스-벤젠설폰닐-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로-페닐)-2-플루오로에틸]-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(300.00 mg, 0.43708 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에서 (1,1'-비스-(다이페닐포스포노)-페로센)팔라듐 다이클로라이드(15.99 mg, 0.02185 mmol)를 가하고, 이어서 생성 혼합물을 90 °C에서 90 분 동안 교반하였다. 이어서 상기 용매를 감압 하에서 제거하여 잔사를 제공하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피(용출제: DCM 중의 20 내지 30% AcOEt)에 의해 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z 899.20, 901.21[MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.98 min(polar\_3min, TOF).

[0938]

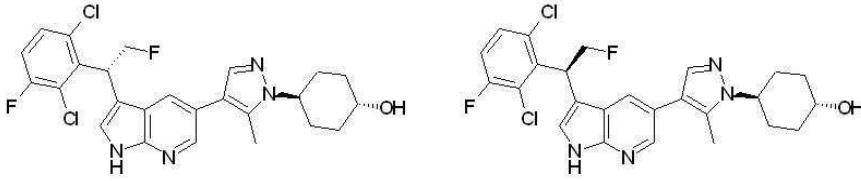
3-[2,2-비스-벤젠설폰닐-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)-2-플루오로에틸]-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0939]

THF(8.0 ml) 중의 1-(플루오로(페닐설폰닐)메틸설폰닐)벤젠(836 mg, 2.66 mmol)의 교반된 용액에 -78 °C에서 헥산(1.18 ml, 2.95 mmol) 중의 2.5M의 n-BuLi를 가하고; 생성 혼합물을 사용 전에 -78 °C에서 30 분간 교반하였다. THF(5.0 ml, 62 mmol) 중의 (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)메탄올(250.0 mg, 0.6410 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 염화 티오닐(0.12 ml, 1.6 mmol)을 가하였다. 생성 혼합물을 rt에서 30 분 동안 교반하고, 이어서 용매를 제거하고 잔사를 고 진공 하에서 건조시켰다. 이 잔사에 THF(10.0 ml)를 가한 다음 앞서 제조된 용액(리튬화된 1-(플루오로(페닐설폰닐)메틸설폰닐)벤젠)을 -78 °C에서 캐놀라에 의해 가하였다. 생성 혼합물을 약 1 시간 동안 rt로 가온하였다. 이어서 용매를 감압 하에서 제거하여 잔사를 제공하고, 이를 DCM에 의해 희석하고 DCM(20 ml x 3)에 의해 추출하였다. 유기 상을 합하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고 농축시켜 잔사를 제공하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피(용출제: DCM 중의 20% AcOEt)에 의

해 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z 684.92, 686.92, 688.92[MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.65 min(polar\_3min, TOF).

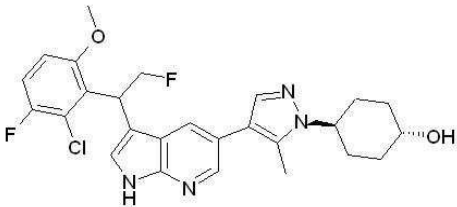
[0940] 실시예 117 & 118: 트랜스-4-(4-{3-[(1R)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)-2-플루오로에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산을 및 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2,6-다이클로로-3-플루오로페닐)-2-플루오로에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산을



[0941]

[0942] 실시예 116의 라세미 화합물을 키랄 SFC 분리시켜 2 개의 거울상 이성체를 제공하였다. 예비 SFC(키랄팩 IA 21 x 250 mm I.D., 용매 50:50 scCO<sub>2</sub>/메탄올(0.1% 아이소프로필아민) 등용매, 유량 30 ml/분, 254 nm에서 UV 검출): t<sub>R</sub> = 13.1 min[(1R) 거울상 이성체 = 실시예 117]; t<sub>R</sub> = 18.5 min[(1S) 거울상 이성체 = 실시예 118]. 상기 두 거울상 이성체 모두에 대한 <sup>1</sup>H NMR 및 LC-MS 데이터는 라세미 혼합물로부터 획득된 데이터와 동일하다. 분석학적 SFC(키랄팩 IA 4.6 x 100 mm I.D., 용매 70:30 scCO<sub>2</sub>/메탄올(0.2% 아이소프로필아민) 등용매, 유량 4.0 ml/분, 254 nm에서 UV 검출): t<sub>R</sub> = 1.8 min[(1R) 거울상 이성체 = 실시예 117]; t<sub>R</sub> = 3.2 min[(1S) 거울상 이성체 = 실시예 118].

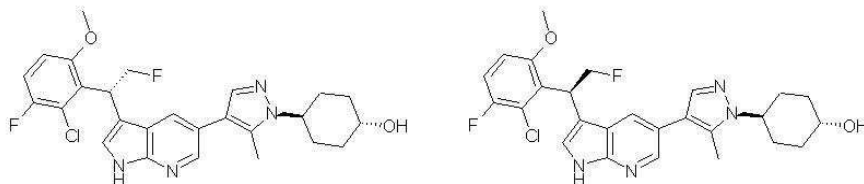
[0943] 실시예 119: 트랜스-4-(4-{3-[1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)-2-플루오로에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산을



[0944]

[0945] 표제 화합물을, (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)메탄올로부터 출발하여, 실시예 116에 대한 과정에 따라 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.46-1.60 (m, 2 H), 1.94-2.17 (m, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.15-4.27 (m, 1 H), 5.02-5.35 (m, 2 H), 5.35-5.45 (m, 1 H), 6.94 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1 H), 7.14 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 501.11, 503.13 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.30 min (polar\_3min, TOF).

[0946] 실시예 120 & 121: 트랜스-4-(4-{3-[(1R)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)-2-플루오로에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산을 및 트랜스-4-(4-{3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-메톡시페닐)-2-플루오로에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산을

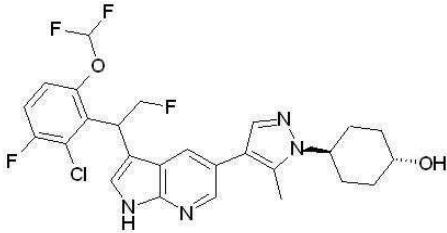


[0947]

[0948] 실시예 119의 라세미 화합물을 키랄 SFC 분리시켜 2 개의 거울상 이성체를 제공하였다. 예비 SFC(키랄팩 IA 21 x 250 mm I.D., 용매 45:55 scCO<sub>2</sub>/메탄올(0.2% 아이소프로필아민) 등용매, 유량 30 ml/분, 254 nm에서 UV 검출): t<sub>R</sub> = 9.4 min[(1R) 거울상 이성체 = 실시예 120]; t<sub>R</sub> = 11.4 min[(1S) 거울상 이성체 = 실시예 121]. 상

기 두 거울상 이성체 모두에 대한 <sup>1</sup>H NMR 및 LC-MS 데이터는 라세미 혼합물로부터 획득된 데이터와 동일하다. 분석학적 SFC(키랄팩 IA 4.6 x 100 mm I.D., 용매 70:30 scCO<sub>2</sub>/메탄올(0.2% 아이소프로필아민) 등용매, 유량 4.0 ml/분, 254 nm에서 UV 검출): t<sub>R</sub> = 1.5 min[(1R) 거울상 이성체 = 실시예 120]; t<sub>R</sub> = 2.1 min[(1S) 거울상 이성체 = 실시예 121].

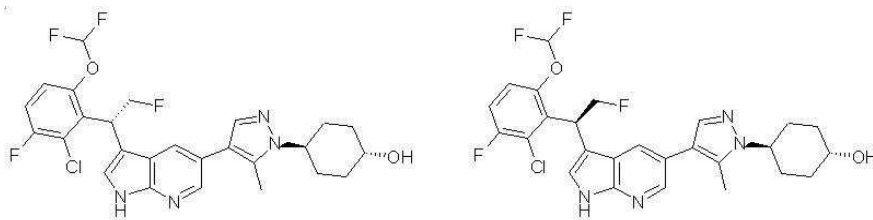
[0949] 실시예 122: 트랜스-4-[4-(3-{1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-플루오로에틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올



[0950]

[0951] 표제 화합물을, (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-(2-클로로-6-다이플루오로메톡시-3-플루오로페닐)메탄올로부터 출발하여, 실시예 116에 대한 과정에 따라 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.46-1.62 (m, 2H), 1.92-2.16 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 3.63-3.77 (m, 1H), 4.16-4.30 (m, 1H), 5.09-5.40 (m, 2H), 5.48 (dt, J = 14.7, 7.1 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 537.15, 539.16 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.36 min (polar\_3min, TOF).

[0952] 실시예 123 & 124: 트랜스-4-[4-(3-{(1R)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-플루오로에틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올 및 트랜스-4-[4-(3-{(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-플루오로에틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]사이클로헥산올

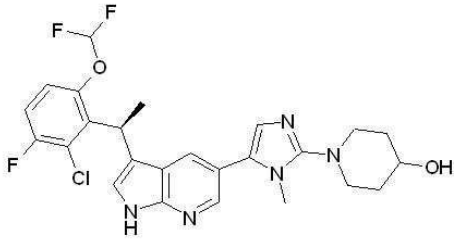


[0953]

[0954] 실시예 122의 라세미 화합물을 키랄 SFC 분리시켜 2 개의 거울상 이성체를 제공하였다. 예비 SFC(키랄팩 IA 21 x 250 mm I.D., 용매 60:40 scCO<sub>2</sub>/메탄올(0.2% 아이소프로필아민) 등용매, 유량 30 ml/분, 254 nm에서 UV 검출): t<sub>R</sub> = 21.6 min[(1R) 거울상 이성체 = 실시예 123]; t<sub>R</sub> = 29.8 min[(1S) 거울상 이성체 = 실시예 124]. 상기 두 거울상 이성체 모두에 대한 <sup>1</sup>H NMR 및 LC-MS 데이터는 라세미 혼합물로부터 획득된 데이터와 동일하다. 분석학적 SFC(키랄팩 IA 4.6 x 100 mm I.D., 용매 80:20 scCO<sub>2</sub>/메탄올(0.2% 아이소프로필아민) 등용매, 유량 4.0 ml/분, 254 nm에서 UV 검출): t<sub>R</sub> = 4.9 min[(1R) 거울상 이성체 = 실시예 123]; t<sub>R</sub> = 7.1 min[(1S) 거울상 이성체 = 실시예 124].

[0955] 실시예 125: 1-[5-(3-{(1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1-메틸-1H-피라졸-2-일]피페리딘-4-올





[0956]

[0957] 보로네이트의 제조로부터 헵탄 용액을 상기 단리된 보로네이트 대신에 사용함을 제외하고, 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. 표제 화합물을 밝은 베이지색 고체로서 수득하였다. MS(ES+): m/z 520.19/522.15(100/53)[MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.13 min(nonpolar\_5min, ZQ3).

[0958] **4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-1-(1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘**

[0959] 극초단파 바이알 중의 4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-1-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘(0.100 g, 0.340 mmol), [Ir(OMe)(COD)]<sub>2</sub>(8.2 mg, 0.012 mmol), 4,4'-다이-3급-부틸-[2,2']바이피리디닐(4.9 mg, 0.018 mmol) 및 비스(피나콜레이트)다이보론(88.0 mg, 0.346 mmol)의 혼합물을 헵탄(1.0 ml, 6.8 mmol)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 질소로 플라싱시키고, 밀폐시키고, 극초단파 반응기에서 30 분간 100 °C로 가열하였다. 반응 혼합물의 LC/MS는 이미다졸 출발 물질의 보로네이트로의 깨끗하고 완전한 전환을 나타내었다. 표제 화합물은 단리되지 않았으며; 대신에 헵탄 용액을 다음 단계에 바로 사용하였다. MS(ES+): m/z 339.34/340.26/341.31(48/100/50)[MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.44 min(nonpolar\_5min, ZQ3). UV: λ<sub>max</sub> 약 240 nm.

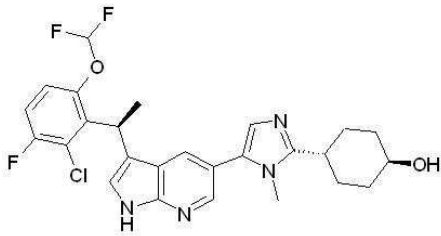
[0960] **4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-1-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘**

[0961] 1-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-4-올(0.200 g, 1.10 mmol), 3급-부틸다이메틸실릴 클로라이드(0.333 g, 2.21 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘(30 mg, 0.2 mmol), 1H-이미다졸(225 mg, 3.31 mmol) 및 DCM(6.0 ml, 94 mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 약 60 ml로 희석하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켰다[Isco 콤비플래시, 2.5 g 로딩 컬럼/12 g 컬럼, DCM → DCM 중 5% MeOH로 용출]. 표제 화합물을 함유하는 분획을 합하고 진공 하에서 밤새 건조시켜 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.85 (tt, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.91 (br ddd, J = 12.0, 9.0, 3.0 Hz, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). MS(ES+): m/z = 296.29 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.22 min (verypolar\_5min, ZQ3). UV: λ<sub>max</sub> 약 240 nm.

[0962] **1-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-4-올**

[0963] N-메틸-2-브로모이미다졸(7.3 g, 45.3 mmol) 및 4-하이드록시피페리딘(11.4 g, 113 mmol, 2.5 당량)의 혼합물을 140 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후에, 반응 혼합물을 10% 수성 NaOH 용액으로 pH 12로 희석하였다. 유기층을 분리시키고 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 25 ml)로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(20 ml)에 이어서 염수(20 ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 증발시켰다. 고체 잔사를 다이클로로메탄 중 5% 내지 20% 메탄올로 용출시킴으로써 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 6.64 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.85-3.84 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.71-1.69 (m, 2H). MS(ES+): m/z = 182.28 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 0.74 & 1.13 min (verypolar\_5min, ZQ3).

[0964] 실시예 126: **트랜스-4-[5-(3-((1S)-1-[2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일]사이클로헥산올**



[0965]

[0966] 보로네이트의 제조로부터 헵탄 용액을 상기 단리된 보로네이트 대신에 사용함을 제외하고, 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. 표제 화합물을 밝은 베이지색 고체로서 수득하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z 519.14/521.12(100/51)[MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.10 min(nonpolar\_5min, ZQ3).

[0967] 2-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-1H-이미다졸

[0968] 극초단파 바이알 중의 2-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸(0.157 g, 0.533 mmol), [Ir(OMe)(COD)]<sub>2</sub>(13 mg, 0.019 mmol), 4,4'-다이-3급-부틸-[2,2']바이피리디닐(7.7 mg, 0.029 mmol) 및 비스(피나콜레이트)다이보론(138 mg, 0.544 mmol)의 혼합물을 헵탄(1.5 ml, 10 mmol)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 질소로 플라싱시키고, 밀폐시키고, 극초단파 반응기에서 30 분간 100 °C로 가열하였다. 반응 혼합물의 LC/MS는 이미다졸 출발 물질의 보로네이트로의 깨끗하고 완전한 전환을 나타내었다. 표제 화합물은 단리되지 않았으며; 대신에 헵탄 용액을 다음 단계에 바로 사용하였다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z 338.30/339.24/340.31(48/100/51)[MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.40 min(nonpolar\_5min, ZQ3). UV: λ<sub>max</sub> 약 220 nm.

[0969] 2-(트랜스-4-([3급-부틸(다이메틸)실릴]옥시)사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸

[0970] 트랜스-4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)사이클로헥산올(0.106 g, 0.588 mmol), 3급-부틸다이메틸실릴 클로라이드(0.177 g, 1.18 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘(10 mg, 0.1 mmol), 1H-이미다졸(120 mg, 1.76 mmol) 및 DCM(3.0 ml, 47 mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 약 60 ml로 희석하고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액, 물 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켰다[Isco 콤비플래시, 2.5 g 로딩 컬럼/12 g 컬럼, DCM → DCM 중 4.9% MeOH로 용출]. 표제 화합물을 함유하는 분획을 합하고 진공 하에서 밤새 건조시켜 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 6.97 (brs, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.69 (tt, J = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.60 (tt, J = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.87-1.72 (brm, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 295.24 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 3.20 min (verypolar\_5min, ZQ3). UV: λ<sub>max</sub> = 216 nm.

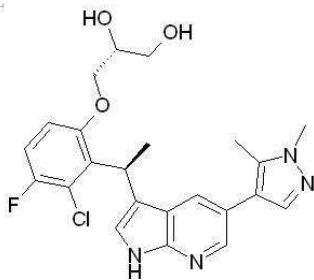
[0971] 트랜스-4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)사이클로헥산올

[0972] AcOH(3.0 ml, 53 mmol) 중의 트랜스-N-(2,2-다이메톡시에틸)-4-하이드록시-N-메틸사이클로헥산카복스아미드(265 mg, 1.08 mmol) 및 암모늄 아세테이트(2.2 g, 29 mmol)의 혼합물을 16.5 시간 동안 가열 환류시켰다(오일 욕 온도 125 °C). 상기 냉각된 용액에 10N NaOH(약 10 ml) 및 물(약 10 ml)을 가하고, 상기 혼합물을 DCM(3 x 20 ml)으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 밝은 오렌지색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. 선행 추출로부터의 수성 층을 NaCl로 포화시키고 추가의 DCM(4 x 25 ml)으로 추출하여 추가의 물질을 수득하였다. 밝은 오렌지색 고체를 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜 [Isco 콤비플래시, 2.5 g 로딩 컬럼/4 g 글드 컬럼, DCM → MeOH 중 10% 7N NH<sub>3</sub>로 용출] 황색 고체로서 표제 화합물을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.73 (tt, J = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.60 (tt, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.88 (brs, 1H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.46-1.35 (m, 2H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 181.13 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 0.69 min (very polar\_5min, ZQ3). UV: λ<sub>max</sub> = 216 nm.

[0973] 트랜스-N-(2,2-다이메톡시에틸)-4-하이드록시-N-메틸사이클로헥산카복스아미드

[0974] DMF(25 ml, 320 mmol) 중의 트랜스-4-하이드록시사이클로헥산카복실산(1.00 g, 6.94 mmol), 2,2-다이메톡시-N-메틸에탄아민(0.909 g, 7.63 mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아아졸 하이드레이트(1.17 g, 7.63 mmol)의 용액에 주변 온도에서 N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이미드 하이드로클로라이드(1.46 g, 7.63 mmol)를 가하고, 상기 용액을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 상기 DMF의 대부분을 진공 하에서 증발시키고, 잔사를 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 층들을 분리시키고 수성 층을 EtOAc(4 x 25 ml)로 추출하고, NaCl로 포화시키고, 다시 EtOAc(5 x 25 ml)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하고 이를 다음 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.48 (t, J = 5.4 Hz, 1H, major rotamer), 4.39 (t, J = 5.4 Hz, 1H, minor rotamer), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.43 (s, 6H, minor rotamer), 3.40 (s, 6H, major rotamer), 3.11 (s, 3H, major rotamer), 2.97 (s, 3H, minor rotamer), 2.56 (tt, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H, minor rotamer), 2.46 (tt, J = 11.8, 3.4 Hz, 1H, major rotamer), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.71-1.55 (m, 3H), 1.36-1.23 (m, 2H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 268.11 (87) [MNa<sup>+</sup>], 246.15 (42) [MH<sup>+</sup>], 214.13 (100) [MH<sup>+</sup> - MeOH]. HPLC: t<sub>R</sub> = 2.36 min (polar\_5min, ZQ3).

[0975] 실시예 127: (2R)-3-(3-클로로-2-((1S)-1-[5-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]에틸)-4-플루오로페녹시)프로판-1,2-다이올



[0976]

[0977] 실시예 69에 개시된 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.82 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 3.46-3.57 (m, 2 H), 3.58-3.77 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.95 (br. s., 1 H), 5.13 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 6.85-6.95 (m, 1 H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 8.11 (br. s., 1 H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 459.16/461.15 (100/50) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub> = 1.23 min (polar\_3min, UPLC-ACQUITY).

[0978] 3급-부틸-5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-6-((4S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일)메톡시)-3-플루오로페닐]에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트

[0979] DMF(3 ml) 중의 3급-부틸-5-브로모-3-[(1S)-1-(2-클로로-3-플루오로-6-하이드록시페닐)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(82.9 mg, 0.176 mmol), (R)-(-)-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥소란-4-일)메틸 p-톨루엔설풀레이트(77.8 mg, 0.272 mmol) 및 탄산 칼륨(102.5 mg, 0.7416 mmol)의 현탁액에 90 분간 극초단파 가열[바이오테이지, 110 °C]을 가하였다. EtOAc를 가하여 반응 혼합물을 희석하고 표준 수성 후처리를 수행하였다. 합한 유기층들을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 5 내지 20% EtOAc: 헵탄의 용매 시스템으로 용출시키면서, 예비-충전된 실리카 젤 로딩 카트리지[RediSepRf 5 g] 상에 흡착시키고 텔레다인/ISCO 시스템[RediSepRf 실리카 12 그램 GOLD 컬럼]을 사용하여 정제시켰다. 생성물 함유 분획을 합하고 진공 하에서 농축시켰다. 회수된 물질을 최소 MeOH에 용해시키고, 주사기 필터에 통과시키고, 산성 조건(폼산) 하에서 MDP에 의해 2 회 정제하였다. 분획들을 합하고 진공 하에서 농축시켜 희색 고체로서 표제 물질을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.1, 8.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 4.91 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.01-4.18 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 3.73 (br s, 1H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.68 (s, 9H), 1.34 (d, J = 14.9 Hz, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z

604.96/606.80/608.57 (21/100/24) [MH<sup>+</sup>Na]. HPLC: t<sub>R</sub> = 4.13 min (ZQ3, nonpolar\_5min).

[0980] 생물학적 데이터

[0981] c-MET에 대한 본 발명 화합물의 세포 활성을 하기 과정에 의해 측정할 수 있다. MKN45 세포를 팔콘(Falcon) 3072 96-웰 플레이트에서 생육 배지(RPMI, 10% FBS, 1% L-글루타민)에 5000 세포/웰의 밀도로 도말하고 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>에서 밤새 배양하였다. 다음날, 10X 농도 화합물의 1/10 부피를 일련의 6-점 희석으로 상기 웰에 가하였다. 상기 일련의 희석은 세포 상에서 0.5%의 최종 DMSO 농도를 위해서 처음에 DMSO에서 1:5 희석, 이어서 생육 배지에서 1:10 희석으로 구성되었다. 대조용 웰을 0.5% DMSO로 처리하였다. 전형적인 희석 범위는 10 μM 내지 3 nM이었다. 일단 화합물을 세포에 가했으면, 플레이트를 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>에서 4 시간 동안 배양하였다. 이어서 플레이트를 PBS로 세척하고, 트리톤-기재 용해 완충액에 용해시켰다. 용해물을 바이오소스(Biosource)에 의해 제조된 예비 코팅된 포획 플레이트(Cat # KH00281)로 옮겼다. 인산화된 MET 수준을, 인산화된 MET에 대한 토끼 다클론 항체([pYpYpY1230/1234/1235])에 이어서 HRP에 접합된 항-토끼 항체와 함께 배양함으로써 측정하였다. 신호를 왈락 빅터(Wallac Victor) 플레이트 판독기에서 450 nm에서 측정하였다. 상기 대조용 웰의 DMSO 신호를 100%로서 정의하고 인산화된 MET의 억제 퍼센트를 대조용의 퍼센트로서 나타내었다. IC<sub>50</sub> 값을 표준 4-매개변수 모델을 사용하여 대조용 데이터의 퍼센트로부터 측정하였다.

[0982] 적어도 중복 실험에서 본 발명에 개시된 과정에 따라 MKN45 세포주를 사용하여 MET 세포 기계적 분석에서 측정된 본 발명의 예시적인 화합물의 IC<sub>50</sub> 값들을 하기와 같이 약기하고 표 1에 나타낸다: A, IC<sub>50</sub> ≤ 0.05 μM; B, 0.05 μM < IC<sub>50</sub> ≤ 0.2 μM; C, 0.2 μM < IC<sub>50</sub> ≤ 1 μM; D, IC<sub>50</sub> > 1 μM; ND, 측정 안 됨. 표 1의 실시예 #는 실시예 섹션에 예시된 바와 같은 화합물 실시예 번호에 상응한다.

[0983] 표 1: MET 세포 기계적 분석(MKN45)에서 실시예들의 IC<sub>50</sub> 값

표 1

[0984]	실시예	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	MET mech IC <sub>50</sub>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	실시예	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	MET mech IC <sub>50</sub>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	실시예	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	MET mech IC <sub>50</sub>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	A	ND	ND	ND
	실시예	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
	MET mech IC <sub>50</sub>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	실시예	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
	MET mech IC <sub>50</sub>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	실시예	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
	MET mech IC <sub>50</sub>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	실시예	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
	MET mech IC <sub>50</sub>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	실시예	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80

MET mech IC <sub>50</sub>	ND	ND	ND	A	ND	ND	ND	ND	ND	ND
실시예	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
MET mech IC <sub>50</sub>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
실시예	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
MET mech IC <sub>50</sub>	ND	ND	ND	ND	ND	A	A	ND	A	A
실시예	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110
MET mech IC <sub>50</sub>	ND	ND	A	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
실시예	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
MET mech IC <sub>50</sub>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
실시예	121	122	123	124	125	126	127			
MET mech IC <sub>50</sub>	A	ND	C	A	A	A	ND			

[0985] MKN45 세포의 증식에 대한 억제제의 효과를 하기의 프로토콜을 사용하여 측정하였다. MKN45 세포를 코닝(Corning) 3917 96-웰 백색 조직 배양물 처리된 플레이트에서 생육 배지(RPMI, 10% FCS)에 5000 세포/웰의 밀도로 총 135  $\mu$ l의 부피로 도말하고 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% 습도에서 밤새 배양하였다. 다음날, 10X 농도 화합물의 1/10 부피를 일련의 8-점 희석으로 상기 웰에 가하였다. 상기 일련의 희석은 처음에 DMSO 중의 10 mM의 화합물 모액의 1:5 희석, 이어서 DMSO에서 일련의 1:4 희석, 이어서 상기 세포 플레이트 내로 1:10 희석 전에 생육 배지에서 1:20 희석으로 구성되었다. 상기 세포 상의 최종 DMSO 농도는 0.1%였으며, 0.1% DMSO로 처리된 것 및 DMSO 없는 것 모두의 대조용 웰이 존재하였다. 전형적인 희석 범위는 10  $\mu$ M 내지 0.6 nM이었다. 일단 화합물을 세포에 가했으면, 플레이트를 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% 습도에서 3일 동안 배양하였다. 세 번째 날에, 모든 세포 및 시약이 실온으로 된 후에, 25  $\mu$ l의 셀티터-글로(CellTiter-Glo) 시약(Promega #G7573)을 상기 웰에 가하였다. 플레이트를 0.1초간 발광 관독 전에 플랫폼상에서 10 분간 진탕하였다. 상기 대조용 웰의 신호를 100%로서 정의하고 증식 억제를 대조용의 퍼센트로서 나타내었다. IC<sub>50</sub> 값을 표준 4-매개변수 모델을 사용하여 대조용 데이터의 퍼센트로부터 측정하였다.

[0986] 적어도 중복 실험에서 본 발명에 개시된 과정에 따라 MKN45 세포주를 사용하여 세포 증식 분석 측정된 본 발명의 예시적인 화합물의 IC<sub>50</sub> 값들을 하기와 같이 약기하고 표 2에 나타낸다: A, IC<sub>50</sub>  $\leq$  0.05  $\mu$ M; B, 0.05  $\mu$ M < IC<sub>50</sub>  $\leq$  0.2  $\mu$ M; C, 0.2  $\mu$ M < IC<sub>50</sub>  $\leq$  1  $\mu$ M; D, IC<sub>50</sub> > 1  $\mu$ M; ND, 측정 안 됨. 표 2의 실시예 #는 실시예 섹션에 예시된 바와 같은 화합물 실시예 번호에 상응한다.

[0987] MKN45는 c-MET의 높은 증폭 수준 및 c-MET의 구성적인 활성화를 나타내는 인간 위 암종 세포주이다. 상기 세포주를 선택적인 c-MET 억제제로 처리하여 세포사멸의 유도 및 증식의 억제가 도출된 반면, 비-MET-증폭된 세포주는 영향이 없었다(문헌[Smolen *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(7):2316-2321 (2006)]). 따라서 상기 세포주는 c-MET에 의해 "구동되며" 증식억제 효과는 c-MET 인산화의 억제와 매우 많은 상관이 있고 따라서 세포 증식 IC<sub>50</sub> 값을 상기 c-MET 세포 기계적 IC<sub>50</sub> 값에 대한 대응으로서 사용할 수 있다. 본 발명에 개시된 분석 조건 하에서, 상기 IC<sub>50</sub> 값은 거의 1:1로 상관된다.

[0988] 표 2: MET 세포 증식 분석에서 실시예들의 IC<sub>50</sub> 값

표 2

[0989]

실시예	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Prolif.I C <sub>50</sub>	A	B	A	C	B	A	A	A	A	A
실시예	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Prolif.I C <sub>50</sub>	B	B	A	A	ND	ND	A	A	A	ND
실시예	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Prolif.I C <sub>50</sub>	ND	A	A	A	ND	ND	A	A	D	C
실시예	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Prolif.I C <sub>50</sub>	A	A	A	B	B	B	C	A	B	B
실시예	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Prolif.I C <sub>50</sub>	D	B	C	B	C	B	A	A	A	B
실시예	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Prolif.I C <sub>50</sub>	B	A	A	A	ND	B	A	A		B
실시예	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
Prolif.I C <sub>50</sub>	A	B	C	B	B	A	A	D	A	A
실시예	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
Prolif.I C <sub>50</sub>	A	B	A	A	A	A	A	A	A	
실시예	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
Prolif.I C <sub>50</sub>	A	A	A	A	A	A	A	A	A	ND
실시예	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
Prolif.I C <sub>50</sub>	B	C	A	A	C	A	A	D	A	A
실시예	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110
Prolif.I C <sub>50</sub>	A	A	A	A	A	A	A	B	B	A
실시예	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
Prolif.I C <sub>50</sub>	A	D	A	A	B	ND	D	B	ND	C
실시예	121	122	123	124	125	126	127			
Prolif.I C <sub>50</sub>	A	ND	C	A	A	A	D			

[0990]

RON에 대한 본 발명 화합물의 세포 활성을 하기의 과정에 의해 측정할 수 있다. HeLa 세포를 팔콘 3072 96-웰 플레이트에서 10000 세포/웰의 밀도로 생육 배지(DMEM, 10% FBS, 1% L-글루타민)에 도말하고 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>에서 밤새 배양하였다. 다음날, 세포를 50 μl OPTI-MEM의 존재 하에서 웰당 0.5 μl 리포펙타민 2000을 갖는 0.2 μg의 sFron-pcDNA 플라스미드 DNA로 형질감염시키고, 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>에서 밤새 배양하였다. 코스타(Costar) 3915 96-웰 분석 플레이트를 토끼 항-RON 항체 2.0 μg/ml로 코팅하고, 밀폐시키고, 4 °C에서 밤새 배양하였다. 셋째

날, 코팅된 플레이트를 PBS로 세척하고 3% BSA로 차단하였다. 상기 sfRON 형질감염된 세포의 경우, 10X 농도 화합물의 1/10 부피를 일련의 6-점 희석으로 상기 웰에 가하였다. 상기 일련의 희석은 세포 상에서 0.5%의 최종 DMSO 농도를 위해서 처음에 DMSO에서 화합물의 10 mM DMSO 모액의 1:5 희석, 이어서 생육 배지에서 1:10 희석으로 구성되었다. 대조용 웰을 0.5% DMSO로 처리하였다. 전형적인 희석 범위는 10  $\mu$ M 내지 3 nM이었다. 일단 화합물을 세포에 가했으면, 플레이트를 37  $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub>에서 4 시간 동안 배양하였다. 이어서 플레이트를 PBS로 세척하고, 트리톤-기재 용해 완충액에 용해시켰다. 용해물을 차단된 포획 플레이트로 옮겼다. 인산화된 RON 수준을, 인산화된 RON에 대한 염소 다클론 항체([pYpY1238/1239])에 이어서 HRP에 접합된 항-염소 항체와 함께 배양함으로써 측정하였다. 신호를 왈락 빅터 플레이트 판독기에서 발광도로 측정하였다. 상기 대조용 웰의 DMSO 신호를 100%로서 정의하고 인산화된 RON의 억제 퍼센트를 대조용의 퍼센트로서 나타내었다. IC<sub>50</sub> 값을 표준 4-매개변수 모델을 사용하여 대조용 데이터의 퍼센트로부터 측정하였다.

[0991] 적어도 중복 실험에서 본 발명에 개시된 과정에 따라 HeLa 세포주를 사용하여 sfRON 세포 기계적 분석에서 측정된 본 발명의 예시적인 화합물의 IC<sub>50</sub> 값들을 하기와 같이 약기하고 표 3에 나타낸다: A, IC<sub>50</sub>  $\leq$  0.2  $\mu$ M; B, 0.2  $\mu$ M < IC<sub>50</sub>  $\leq$  1.0  $\mu$ M; C, IC<sub>50</sub> > 1  $\mu$ M; ND, 측정 안 됨. 표 3의 실시예 #는 실시예 섹션에 예시된 바와 같은 화합물 실시예 번호에 상응한다.

[0992] 표 3 : sfRON 세포 기계적 분석(HeLa)에서 실시예들의 IC<sub>50</sub> 값

표 3

실시예	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
sfRON mech IC <sub>50</sub>	B	B	B	C	C	B	B	B	ND	A
실시예	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
sfRON mech IC <sub>50</sub>	B	B	B	B	ND	ND	A	B	A	ND
실시예	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
sfRON mech IC <sub>50</sub>	ND	A	A	B	ND	ND	B	A	ND	ND
실시예	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
sfRON mech IC <sub>50</sub>	B	A	B	C	C	ND	ND	B	C	C
실시예	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
sfRON mech IC <sub>50</sub>	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C
실시예	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
sfRON mech IC <sub>50</sub>	C	B	B	B	ND	C	C	B	C	C
실시예	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
sfRON mech IC <sub>50</sub>	B	C	C	C	C	B	B	ND	A	A
실시예	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
sfRON mech IC <sub>50</sub>	A	B	B	A	A	A	A	B	B	ND
실시예	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
sfRON mech IC <sub>50</sub>	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C
실시예	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100

sfRON mech IC <sub>50</sub>	C	C	A	ND	ND	A	A	ND	A	A
실시예	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110
sfRON mech IC <sub>50</sub>	ND	B	A	B	A	B	B	C	B	B
실시예	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
sfRON mech IC <sub>50</sub>	B	C	A	A	C	ND	ND	B	ND	C
실시예	121	122	123	124	125	126	127			
sfRON mech IC <sub>50</sub>	B	ND	B	A	A	A	ND			

[0994] 오로라(Aurora) B에 대한 본 발명 화합물의 세포 활성을 하기의 과정에 의해 측정할 수 있다. 완전 생육 배지 (McCoy's 5A, 10% FCS, 1% L-글루타민)에서 증식된 HT-29 세포를 96 웰 조직 배양 플레이트(팔콘 3072)의 웰에  $4 \times 10^4$  세포/0.09 ml 배지/웰의 세포 밀도로 도달하였다. 세포를 후속적으로 5% CO<sub>2</sub> 가습된 37 °C 배양기에서 밤새 배양하였다. 다음날 배지에서 연속 희석된 시험 화합물 10x 모액 10 μl를 상기 세포에 가하고 37 °C에서 1 시간 동안 배양하고 이때 칼리쿨린(Calyculin) A(Cell Signaling #9902)를 100 nM의 농도로 가하고 세포를 5% CO<sub>2</sub> 가습된 37 °C 배양기에서 추가로 30 분간 배양하였다. 이어서 배지를 흡출하고 세포를 트리톤 기재 용해 완충제를 사용하여 용해시켰다. 용해물을 패스스캔(PathScan) 포스포-히스톤 H3(Ser10) ELISA 키트(#7155)에서 셀 시그널링(Cell Signaling)에 의해 공급된 예비-코팅된 항-히스톤 H3 항체 코팅된 플레이트로 옮겼다. 상기 용해물과 밤새 배양 후 상기 ELISA를 제조사의 설명에 따라 수행하였다. 신호를 왈락 빅터 플레이트 판독기에서 450 nm에서 측정하였다. DMSO 대조용 처리된 세포를 100% 신호로서 사용하였고 오로라 B 키나제 억제제를 100% 억제로서 사용하였다. 포스포-히스톤 H3(Ser10)의 억제 퍼센트를 대조용의 퍼센트로서 나타내었다. IC<sub>50</sub> 값을 표준 4-매개변수 모델을 사용하여 대조용 데이터의 퍼센트로부터 계산하였다.

[0995] 적어도 중복 실험에서 본 발명에 개시된 과정에 따라 HT-29 세포주를 사용하여 오로라 B 세포 기계적 분석에서 측정된 본 발명의 예시적인 화합물의 IC<sub>50</sub> 값들을 하기와 같이 약기하고 표 4에 나타낸다: A, IC<sub>50</sub> ≤ 0.05 μM; B, 0.05 μM < IC<sub>50</sub> ≤ 0.2 μM; C, 0.2 μM < IC<sub>50</sub> ≤ 1 μM; D, IC<sub>50</sub> > 1 μM; ND, 측정 안 됨. 표 4의 실시예 #는 실시예 섹션에 예시된 바와 같은 화합물 실시예 번호에 상응한다.

[0996] 표 4 : 오로라 B 세포 기계적 분석(HT-29)에서 실시예들의 IC<sub>50</sub> 값

표 4

실시예	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aurora B mech IC <sub>50</sub>	C	B	D	D	D	D	C	C	C	C
실시예	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Aurora B mech IC <sub>50</sub>	D	D	D	D	ND	ND	C	C	B	ND
실시예	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Aurora B mech IC <sub>50</sub>	ND	B	B	D	ND	ND	D	B	D	D
실시예	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Aurora B mech IC <sub>50</sub>	D	B	D	D	D	ND	ND	C	D	ND
실시예	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50



Aurora B mech IC <sub>50</sub>	D	C	D	D	D	D	D	D	D	C
실시예	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Aurora B mech IC <sub>50</sub>	D	D	B	C	ND	ND	ND	ND	D	C
실시예	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
Aurora B mech IC <sub>50</sub>	D	D	D	D	D	D	D	D	D	C
실시예	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
Aurora B mech IC <sub>50</sub>	B	C	D	C	C	C	C	D	D	ND
실시예	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
Aurora B mech IC <sub>50</sub>	D	D	D	C	C	ND	ND	ND	ND	ND
실시예	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
Aurora B mech IC <sub>50</sub>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
실시예	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110
Aurora B mech IC <sub>50</sub>	D	D	D	C	B	D	D	D	ND	D
실시예	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
Aurora B mech IC <sub>50</sub>	D	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
실시예	121	122	123	124	125	126	127			
Aurora B mech IC <sub>50</sub>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	D			

[0998] 카르파스(Karpas)-299 세포(DSMZ no. ACC31)의 증식에 대한 억제 효과를 하기 프로토콜을 사용하여 측정하였다. 카르파스-299 세포를 96-웰 백색 조직 배양물 처리된 플레이트(코닝 3917)에서 생육 배지(RPMI, 10% FCS)에 5000 세포/웰의 밀도로 총 135  $\mu$ l의 부피로 도말하고 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% 습도에서 밤새 배양하였다. 다음날, 10X 농도 화합물의 1/10 부피를 일련의 8-점 희석으로 상기 웰에 가하였다. 화합물들을 생육 배지에서 희석 전에 10 mM 모액으로부터 10x 실험 농도(5% DMSO)까지 DMSO에서 연속 희석하였다(1:4). 화합물-처리된 웰에서 DMSO의 최종 농도는 0.5%이었다. 생육 배지 또는 생육 배지/0.5% DMSO를 함유하는 대조용 배지를 모든 시험 플레이트에 포함시켰다. 전형적인 희석 범위는 10  $\mu$ M 내지 0.1 nM이었다. 일단 화합물을 세포에 가했으면, 플레이트를 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% 습도에서 3일 동안 배양하였다. 72 시간 후에, 모든 세포 및 시약이 실온으로 되었으며 15  $\mu$ l의 셀티터-글로 시약(Promega #G7573)을 각 웰에 가하였다. 플레이트를 발광 관독 전에 실온에서 10 분간 플랫폼상에서 진탕하였다. 상기 대조용 웰의 신호 값을 100% 생육으로서 지정하고 증식 억제를 대조용의 퍼센트로서 나타내었다. IC<sub>50</sub> 값을 표준 4-매개변수 모델 대입 식을 사용하여 대조용 데이터의 퍼센트로부터 측정하였다.

[0999] 적어도 중복 실험에서 본 발명에 개시된 과정에 따라 카르파스-299 세포주를 사용하여 세포 증식 분석 측정된 본 발명의 예시적인 화합물의 IC<sub>50</sub> 값들을 하기와 같이 약기하고 표 5에 나타낸다: A, IC<sub>50</sub>  $\leq$  0.05  $\mu$ M; B, 0.05  $\mu$ M < IC<sub>50</sub>  $\leq$  0.2  $\mu$ M; C, 0.2  $\mu$ M < IC<sub>50</sub>  $\leq$  1  $\mu$ M; D, IC<sub>50</sub> > 1  $\mu$ M; ND, 측정 안 됨. 표 5의 실시예 #는 실시예 섹션에 예시된 바와 같은 화합물 실시예 번호에 상응한다.

[1000] 카르파스-299 세포 주는 t(2;5) 염색체 전좌를 가지며 NPM-ALK 융합 단백질을 발현하여 구성적으로 활성인 ALK를 생성시킨다. 소-분자 ALK 억제제는 카르파스-299의 생육을, NPM-ALK 총 타이로신 인산화의 억제에 대해 강한 상관성을 보인 농도에서 억제하였다(문헌[Christensen at al., *Mol. Cancer Ther.* 6(12):3314-22 (2007)]).

따라서, 상기 "ALK-구동된" 세포주의 경우, 상기 세포 증식 IC<sub>50</sub> 값을 상기 p-ALK 세포 기계적 IC<sub>50</sub> 값에 대한 대응으로서 사용할 수 있다.

[1001] 표 5 : 카르파스-299 세포 증식 분석에서 실시예들의 IC<sub>50</sub> 값

표 5

[1002]	실시예	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Prolif.I C <sub>50</sub>	B	B	B	B	A	A	B	B	A	A
	실시예	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	Prolif.I C <sub>50</sub>	C	B	A	A	ND	ND	A	A	A	ND
	실시예	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	Prolif.I C <sub>50</sub>	ND	A	A	A	A	A	A	A	D	C
	실시예	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
	Prolif.I C <sub>50</sub>	A	A	A	C	C	C	C	B	C	D
	실시예	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
	Prolif.I C <sub>50</sub>	D	B	D	B	B	C	B	B	B	C
	실시예	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
	Prolif.I C <sub>50</sub>	B	B	A	A	ND	B	B	A	C	B
	실시예	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
	Prolif.I C <sub>50</sub>	C	C	C	C	C	A	B	C	A	A
	실시예	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
	Prolif.I C <sub>50</sub>	A	B	B	A	A	A	B	A	B	ND
	실시예	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
	Prolif.I C <sub>50</sub>	A	B	B	B	A	A	A	A	B	B
	실시예	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
	Prolif.I C <sub>50</sub>	B	C	A	A	C	A	A	ND	B	B
	실시예	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110
	Prolif.I C <sub>50</sub>	A	B	A	A	A	C	B	C	C	A
	실시예	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
	Prolif.I C <sub>50</sub>	A	C	A	A	A	ND	D	B	ND	C
	실시예	121	122	123	124	125	126	127			
	Prolif.I C <sub>50</sub>	A	ND	B	A	A	A	C			

[1003] 조성물

- [1004] 본 발명은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능하고 유용한 담체와 함께 또는 상기 담체 없이 목적하는 투여 방식으로 제형화된, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 상기 화합물을 또한 하나 이상의 치료학적으로 활성인 화합물과 함께 약학 조성물에 포함시킬 수 있다.
- [1005] 본 발명의 약학 조성물은 유효 성분으로서 본 발명의 화합물(또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염), 임의의 약학적으로 허용 가능한 담체(들) 및 임의로 다른 치료 성분 또는 보조제를 포함한다. 상기 조성물은 경구, 직장, 국소 및 비 경구(피하, 근육 내, 및 정맥 내 포함) 투여에 적합한 조성물을 포함하지만, 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 경로는 특정 숙주, 및 상기 유효 성분을 투여하고자 하는 병의 성질 및 중증도에 따라 변할 것이다. 상기 약학 조성물을 편의상 단위 투여형으로 제공할 수 있으며 제약 분야에 널리 공지된 방법들 중 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다.
- [1006] 본 발명의 화합물을 통상적인 약제 배합 기법에 따라 약학적 담체와의 긴밀한 혼합물 중에 유효 성분으로서 배합할 수 있다. 상기 담체는 투여하고자 하는 제제의 형태에 따라 광범위하게 다양한 형태, 예를 들어 경구 또는 비 경구(정맥 내 포함) 형태를 취할 수 있다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물을 경구 투여에 적합한 분리된 단위, 예를 들어 캡슐, 사제 또는 정제로서 제공할 수 있으며, 이들은 각각 소정량의 유효 성분을 함유한다. 더욱이, 상기 조성물을 분말, 과립, 용액, 수성 액체 중의 현탁액, 비 수성 액체, 수중 유적형 유화액, 또는 유중 수적형 유화액으로서 제공할 수 있다. 상기 나타낸 통상적인 투여형들 이외에, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 또한 조절된 방출 수단 및/또는 전달 장치에 의해 투여할 수 있다. 상기 조성물을 제약 방법들 중 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다. 일반적으로, 상기와 같은 방법은 상기 유효 성분을 하나 이상의 필요 성분들을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 조성물은 상기 유효 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 모두와 균일하고 긴밀하게 혼합함으로써 제조된다. 이어서 상기 생성물을 편의상 목적하는 외양으로 성형할 수 있다.
- [1007] 상기 사용된 약학 담체는 예를 들어 고체, 액체 또는 기체일 수 있다. 고체 담체의 예는 락토스, 테라 알바, 슈크로스, 활석, 젤라틴, 아가, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산을 포함한다. 액체 담체의 예는 당 시럽, 땅콩유, 올리브유, 및 물이다. 기상 담체의 예는 이산화 탄소 및 질소를 포함한다.
- [1008] 본 발명의 조성물을 함유하는 정제를 임의로 하나 이상의 보조 성분 또는 보조제와 함께 압착 또는 성형에 의해 제조할 수 있다. 압착된 정제는 적합한 기계에 상기 유효 성분을, 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 표면 활성제 또는 분산제와 임의로 혼합된 자유 유동 형태, 예를 들어 분말 또는 과립으로 압착시킴으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제를 적합한 기계에 불활성 액체 희석제로 적신 분말화된 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조할 수 있다. 각각의 정제는 바람직하게는 약 0.05 mg 내지 약 5 g의 유효 성분을 함유하며, 각각의 사제 또는 캡슐은 바람직하게는 약 0.05 mg 내지 약 5 g의 유효 성분을 함유한다.
- [1009] 인간에게 경구 투여하기 위한 제형은, 전체 조성물의 약 5 내지 95%까지 다양할 수 있는 적합하고 편리한 양의 담체 물질과 배합된, 약 0.5 mg 내지 약 5 g의 활성제를 함유할 수도 있다. 단위 투여형은 일반적으로는 약 1 mg 내지 약 2 g, 전형적으로는 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, 또는 1000 mg의 유효 성분을 함유할 것이다.
- [1010] 본 발명의 화합물을 고 순도로, 예를 들어 약 90 중량%, 95 중량% 또는 98 중량% 이상 순수하게 제형에 제공할 수 있다.
- [1011] 비 경구 투여에 적합한 본 발명의 약학 조성물을 수 중 활성 화합물의 용액 또는 현탁액으로서 제조할 수 있다. 적합한 계면활성제, 예를 들어 하이드록시프로필셀룰로스를 포함할 수 있다. 분산액을 또한 오일 중 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 혼합물로 제조할 수 있다. 더욱이, 미생물의 유해 성장을 방지하기 위해서 보존제를 포함시킬 수 있다.
- [1012] 주사용으로 적합한 본 발명의 약학 조성물은 멸균 수성 용액 또는 분산액을 포함한다. 더욱 또한, 상기 조성물은 상기와 같은 멸균의 주사 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말의 형태일 수 있다. 모든 경우에, 상기 최종 주사 가능한 형태는 멸균되어야 하고 용이하게 주사하기 유효하게 유동성이어야 한다. 상기 약학 조성물은 제조 및 보관 조건 하에서 안정해야 한다; 따라서 바람직하게는 세균 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 상기 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일, 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- [1013] 본 발명의 약학 조성물은 국소용으로 적합한 형태, 예를 들어 에어로졸, 크림, 연고, 로션, 분진 분말 등의 형

태일 수 있다. 더욱이, 상기 조성물은 경피 장치에 사용하기에 적합한 형태일 수 있다. 이들 제형을, 본 발명의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 통상적인 가공 방법을 통해 제조할 수 있다. 일례로서, 크림 또는 연고를, 친수성 물질과 물을 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 화합물과 함께 혼합하여 목적하는 점조도를 갖는 크림 또는 연고를 생성시킴으로써 제조한다.

[1014] 본 발명의 약학 조성물은 직장 투여에 적합한 형태(이때 담체는 고체이다)일 수 있다. 상기 혼합물은 단위 용량 좌약을 형성하는 것이 바람직하다. 적합한 담체는 코코아 버터 및 당해 분야에 통상적으로 사용되는 다른 물질을 포함한다. 상기 좌약을 편의상 먼저 상기 조성물을 연화제 또는 용융된 담체(들)와 혼합한 다음 냉각시키고 금형에서 성형시킴으로써 제조할 수 있다.

[1015] 상기 언급한 담체 성분들 이외에, 상술한 약학 제형은 경우에 따라, 하나 이상의 추가적인 담체 성분들, 예를 들어 희석제, 완충제, 풍미제, 결합제, 표면 활성제, 증점제, 윤활제, 보존제(산화방지제 포함) 등을 포함할 수 있다. 더욱 또한, 다른 보조제들을 포함시켜 상기 제형을 의도하는 수용자의 혈액과 등장성으로 만들 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 조성물을 또한 분말 또는 액체 농축물 형태로 제조할 수도 있다.

[1016] 용도

[1017] 본 발명의 화합물은 인간을 포함한 동물에서 타이로신 키나제 효소의 활성을 억제하며, 다양한 질병 및 상태, 예를 들어 과증식성 질환, 예를 들어 암의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 특히, 본 발명에 개시된 화합물은 MET, RON 및 ALK 키나제 중 하나 이상의 억제제이다.

[1018] 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 키나제, 예를 들어 AXL, Tie-2, Flt3, FGFR3, Abl, Jak2, c-Src, IGF-1R, IR, TRK, PAK1, PAK2, 및 TAK1 키나제 중 하나 이상의 억제제로서 유용하다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 Blk, c-Raf, PRK2, Lck, Mek1, PDK-1, GSK3 $\beta$ , EGFR, p70S6K, BMX, SGK, CaMKII, 및 Tie-2 키나제 중 하나 이상을 포함한 키나제의 억제제이다.

[1019] 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 MET 및/또는 RON 및/또는 ALK 중 하나 이상의 선택적인 억제제로서 유용하다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물은 다른 키나제 표적, 예를 들어 KDR 및/또는 오로라 키나제 B(AKB)에 비해 MET 및/또는 RON 및/또는 ALK의 선택적인 억제제로서 유용하다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 오로라 키나제 B(AKB)에 대한 선택성과 함께 MET, RON 및 ALK 중 하나 이상의 선택적인 억제제로서 유용하다. 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 약 2, 4, 8, 10, 16, 20, 32, 40 배 이상의 AKB에 대한 선택성과 함께 MET, RON 및 ALK 중 하나 이상의 선택적인 억제제로서 유용하다.

[1020] 일부 태양에서, 본 발명은 암, 종양 및 종양 전이의 치료가 필요한 포유동물에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 염을 투여함을 포함하는, 상기 암, 종양 및 종양 전이의 치료 방법을 포함한다.

[1021] 일부 태양에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 작용제들과 함께, 증식성 질병, 특히 MET 및/또는 RON 및/또는 ALK에 의해 매개되는 암을 포함한 암의 치료에 특히 유용하다.

[1022] 일부 태양에서, 본 발명은 RON 및/또는 MET에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 암의 치료가 필요한 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 염을 투여함을 포함하는 상기 암의 치료 방법을 포함한다.

[1023] 일부 태양에서, 본 발명은 방광, 결장직장, 비-소세포 폐, 유방, 또는 췌장, 난소, 위, 두경부, 전립선, 간세포, 신장, 신경교종, 또는 육종 암 중에서 선택된 암의 치료가 필요한 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 염을 투여함을 포함하는 상기 암의 치료 방법을 포함한다.

[1024] 일부 태양에서, 하나 이상의 추가적인 항암제를 치료학적으로 유효한 복합 섭생으로 투여한다. 일부 태양에서, 상기 추가적인 작용제는 RON, MET 및 ALK 중 하나 이상과의 보상의 신호전달 또는 응수에 관여하는 생물학적 표적 상에서 작용하는 작용제를 포함한다. 일부 태양에서, 상기 복합 섭생에서 상기 작용제는 상승적으로 작용한다. 일부 태양에서, 상기 하나 이상의 추가적인 항암제는 VEGF, IGF-1R, 또는 EGFR 억제제를 포함한다.

[1025] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 다양한 암, 예를 들어 비 제한적으로 고형 종양, 육종, 섬유육종, 골육종, 흑색종, 망막모세포종, 횡문근육종, 교모세포종, 신경모세포종, 기형암종, 혈액암, 및 암성 복수의 치료에 유용하다. 보다 구체적으로, 상기 암은 비 제한적으로 폐암, 방광암, 췌장암, 신장암, 위암, 유방암, 결장암, 전립선암(골 전이 포함), 간세포 암종, 난소암, 식도 편평 세포 암종, 흑색종, 미분화 거대세포 림프종, 염증성 근섬유모세포 종양 및 교모세포종을 포함한 암의 치료에 유용하다.

- [1026] 일부 태양에서, 상기 방법을 사용하여 방광, 결장직장, 비 소 세포 폐, 유방 또는 췌장암 중 하나 이상을 치료한다. 일부 태양에서, 상기 방법을 사용하여 난소, 위, 두경부, 전립선, 간세포, 신장, 신경교종, 및 육종 암 중 하나 이상을 치료한다.
- [1027] 일부 태양에서, 본 발명은 상기 화합물을 EMT를 억제하는데 사용하는 방법들을 포함한 방법을 포함한다.
- [1028] 일부 태양에서, 본 발명은 암 치료가 필요한 포유동물에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 염을 투여함을 포함하는 상기 암의 치료 방법을 포함하며, 여기에서 하나 이상의 추가적인 활성 항암제가 본 발명의 부분으로서 사용된다. 일부 태양에서, 상기 추가적인 작용제(들)는 EGFR 억제제 및/또는 IGF-IR 억제제이다.
- [1029] 일반적으로, 하루에 체중 kg 당 약 0.01 mg 내지 약 150 mg 정도, 또는 한편으로 하루에 환자당 약 0.5 mg 내지 약 7 g 정도의 투여량 수준이 상기 나타낸 암의 치료에 유용하다. 예를 들어, 염증, 암, 건선, 알러지/천식, 면역계의 질병 및 병, 중추 신경계(CNS)의 질병 및 병을 하루에 체중 kg 당 약 0.01 내지 약 50 mg 정도, 또는 한편으로 하루에 환자당 약 0.5 mg 내지 약 3.5 g 정도의 투여에 의해 유효하게 치료할 수 있다.
- [1030] 그러나, 임의의 특정 환자의 특정한 용량 수준은 다양한 인자들, 예를 들어 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이요법, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도, 약물 조합 및 치료 중인 특정 질병의 중증도에 따라 변할 것이다.
- [1031] 일부 태양에서, 본 발명은 암의 치료가 필요한 포유동물에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 염을 투여함을 포함하는 상기 치료 방법을 포함하며, 여기에서 하나 이상의 추가적인 활성 항암제를 상기 방법의 일부로서 사용한다.
- [1032] 일반적인 정의 및 약어
- [1033] 달리 나타내는 경우를 제외하고, 하기의 일반적인 규약 및 정의들을 적용한다. 본 발명에서 달리 나타내지 않는 한, 언어 및 용어들은 숙련가들에 의해 이해되는 가장 넓은 합리적인 해석으로 제공되어야 한다. 주어진 임의의 예들은 비 제한적이다.
- [1034] 본 발명의 임의의 섹션 제목 또는 부제목들은 독자의 편의 및/또는 형식적인 응낙을 위한 것이며 비 제한적이다.
- [1035] 본 발명에서 화합물의 인용은 인용된 화합물을 함유하는 임의의 물질 또는 조성물(예를 들어 라세미 혼합물, 토 오토머, 에피머, 입체이성체, 불순한 혼합물 등을 함유하는 조성물)에 개방되고 이를 포함한다. 상기에서 화합물의 염, 용매화물 또는 수화물, 다형태 또는 다른 복합체는 상기 화합물 자체를 포함하며, 화합물의 인용은 상기와 같은 형태를 함유하는 물질을 포함한다. 동위원소 표지된 화합물이, 특별히 제외되지 않는 한, 또한 포함된다. 예를 들어, 수소는 0 중성자를 함유하는 수소로 제한되지 않는다.
- [1036] 본 발명의 "활성제"란 용어는 임의의 염, 다형태, 결정, 용매화물 또는 수화된 형태의 본 발명의 화합물을 의미한다.
- [1037] "약학적으로 허용 가능한 염(들)"이란 용어는 당해 분야에 공지되어 있으며 상기 화합물 중에 존재하고 약학적으로 허용 가능한 염기 또는 산으로부터 제조되거나 생성될 수 있는 산성 또는 염기성 그룹의 염을 포함한다.
- [1038] 본 발명의 화학식들에서 "치환된" 및 상기 중에 함유된 치환이란 용어는 주어진 구조 중의 하나 이상의 수소 라디칼이 명시된 라디칼로 대체되거나, 또는 명시되지 않은 경우, 임의의 화학적으로 적합한 라디칼로 대체됨을 의미한다. 주어진 화학식 중의 하나보다 많은 위치가 명시된 그룹들 중에서 선택된 하나보다 많은 치환체로 치환될 수 있는 경우, 상기 치환체들은 달리 나타내지 않는 한 모든 위치(독립적으로 선택된)에서 동일하거나 상이할 수 있다. 일부의 경우, 주어진 구조에서 2 개의 위치가 하나의 공유된 치환체로 치환될 수 있다. 숙련가들이 이해하는 바와 같이, 화학적으로 불가능하거나 고도로 불안정한 형태를 원하거나 의도하지 않음은 물론이다.
- [1039] 주제(예를 들어 주어진 분자 위치에서의 치환)가, 가능한 그룹 중에서 선택되는 것으로서 인용되는 설명 및 청구의 범위에서, 상기 인용은 구체적으로 상기 인용된 그룹의 임의의 부분집합을 포함함을 의미한다. 다수의 가변적인 위치 또는 치환체의 경우에, 그룹의 임의의 조합 또는 가변적인 부분집합들이 또한 고려된다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명에서 언급된 치환체, 이중라디칼 또는 다른 그룹은 임의의 적합한 위치를 통해 기준 주제 분자에 결합될 수 있다. 예를 들어, "인돌릴"이란 용어는 1-인돌릴, 2-인돌릴, 3-인돌릴 등을 포함한다.
- [1040] 몇몇 부분의 탄소 함량을 기술하는 규약은 "(C<sub>a-b</sub>)" 또는 "C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>"이며, 이는 상기 부분이 "a" 내지 "b" 탄소 원자

의 임의의 수를 함유할 수 있음을 의미한다. C<sub>0</sub>알킬은 연결 부분인 경우 단일의 공유 화학 결합을 의미하고, 말단 부분인 경우 수소를 의미한다. 유사하게, "x-y"는 x 내지 y 원자를 함유하는 부분, 예를 들어 5-6헥테로사이클로알킬은 5 또는 6 개의 고리 구성원을 갖는 헥테로사이클로알킬을 의미한다. "C<sub>x-y</sub>"는 하나의 그룹 중 탄소 수를 한정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, "C<sub>0-12</sub>알킬"은 0 내지 12 개의 탄소를 갖는 알킬을 의미하고, 여기에서 C<sub>0</sub>알킬은 결합 그룹일 때 단일의 공유 화학 결합을 의미하고 말단 그룹인 경우 수소를 의미한다.

- [1041] 구조 변수(예를 들어 "-R-이 존재하지 않는")를 개시하기 위해 본 발명에 사용된 바와 같은 "존재하지 않는"이란 용어는 이중 라디칼 R이 원자를 갖지 않음을 의미하며, 달리 나타내지 않는 한 단지 다른 인접한 원자들 간의 결합을 나타낸다.
- [1042] 달리 나타내지 않는 한(예를 들어 연결 "-"에 의해), 화합물 명 부분의 연결은 가장 오른쪽에 인용된 부분에 대한 것이다. 즉, 치환체 명은 말단 부분으로 출발하고, 임의의 가교 부분들로 연속되고 연결 부분으로 끝난다. 예를 들어, "헥테로아틸티오C<sub>1-4</sub>알킬"은 티오 황을 통해 C<sub>1-4</sub> 알킬에 연결된 헥테로아틸 그룹이며, 상기 알킬은 상기 치환체를 갖는 화학 종들에 연결된다.
- [1043] "지방족"이란 용어는 임의의 탄화수소 부분을 의미하며, 선형, 분지 및 사이클릭 부분을 함유할 수 있고, 포화되거나 불포화될 수 있다. 상기 용어는 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 카보사이클릭 등을 포함한다.
- [1044] "알킬"이란 용어는 직쇄 또는 분지된 임의의 포화된 탄화수소 그룹을 의미한다. 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, 3급-부틸, 펜틸 등을 포함한다.
- [1045] "알케닐"이란 용어는 임의의 에틸렌형으로 불포화된 직쇄 또는 분지된 탄화수소 그룹을 의미한다. 전형적인 예로는 비 제한적으로 에틸렌, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-, 2- 또는 3-부틸렌 등을 포함한다.
- [1046] "알키닐"이란 용어는 임의의 아세틸렌형으로 불포화된 직쇄 또는 분지된 탄화수소 그룹을 의미한다. 전형적인 예로는 비 제한적으로 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-, 2- 또는 3-부티닐 등을 포함한다.
- [1047] "알콕시"란 용어는 -O-알킬, -O-알케닐 또는 -O-알키닐을 의미한다. "할로알콕시"는 -O-(할로알킬) 그룹을 의미한다. 전형적인 예로는 비 제한적으로 트라이플루오로메톡시, 트라이브로모메톡시 등을 포함한다.
- [1048] "할로알킬"은 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로 원자로 치환된 알킬, 바람직하게는 저급 알킬을 의미한다.
- [1049] "하이드록시알킬"은 1, 2 또는 3 개의 하이드록시 그룹으로 치환된 알킬, 바람직하게는 저급 알킬, 예를 들어 하이드록시메틸, 1 또는 2-하이드록시에틸, 1,2-, 1,3-, 또는 2,3-다이하이드록시프로필 등을 의미한다.
- [1050] "알카노일"이란 용어는 -C(O)-알킬, -C(O)-알케닐 또는 -C(O)-알키닐을 의미한다.
- [1051] "알킬티오"는 -S-(알킬) 또는 -S-(비치환된 사이클로알킬) 그룹을 의미한다. 전형적인 예로는 비 제한적으로 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 부틸티오, 사이클로프로필티오, 사이클로부틸티오, 사이클로펜틸티오, 사이클로헥실티오 등을 포함한다.
- [1052] "사이클릭"이란 용어는 이중원자(N, O 또는 S(O)<sub>0-2</sub>)가 있거나 없는 임의의 고리 시스템을 의미하며 포화되거나 불포화될 수 있다. 고리 시스템은 가교될 수 있고 융합된 고리를 포함할 수 있다. 고리 시스템의 크기를 "x-y 사이클릭"과 같은 용어를 사용하여 개시할 수 있으며, 이는 x 내지 y 고리 원자를 갖는 사이클릭 고리 시스템을 의미한다. 예를 들어, "9-10카보사이클릭"은 포화되거나, 불포화되거나 방향족일 수 있는 5,6 또는 6,6 융합된 바이사이클릭 카보사이클릭 고리 시스템을 의미한다. 상기는 또한 하나의 5 또는 6원 포화되거나 불포화된 카보사이클릭 그룹에 융합된 페닐을 의미한다. 상기와 같은 그룹의 비 제한적인 예로는 나프틸, 1,2,3,4 테트라하이드로나프틸, 인데닐, 안다닐 등이 있다.
- [1053] "카보사이클릭"이란 용어는 방향족성에 관계없이 고리(들) 중에 오직 탄소 원자들만을 함유하는 사이클릭 고리 부분을 의미한다. 3 내지 10원 카보사이클릭은 3 내지 10 개의 고리 원자를 갖는 화학적으로 가능한 모노사이클릭 및 융합된 바이사이클릭 카보사이클릭을 의미한다. 유사하게, 4 내지 6원 카보사이클릭은 4 내지 6 개의 고리 탄소를 갖는 모노사이클릭 고리 부분을 의미하고 9 내지 10원 카보사이클릭은 9 내지 10 개의 고리 탄소를 갖는 융합된 바이사이클릭 카보사이클릭 고리 부분을 의미한다.

- [1054] "사이클로알킬"이란 용어는 비 방향족 3 내지 12 탄소 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 지방족 고리 부분을 의미한다. 사이클로알킬은 바이사이클로알킬, 폴리사이클로알킬, 가교된, 또는 스피로알킬일 수 있다. 상기 고리들 중 하나 이상은 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있지만, 이중 어느 것도 완전히 공액된 파이 전자 시스템을 갖지 않는다. 사이클로알킬 그룹의 예는, 비 제한적으로, 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로헥사다이엔, 아다만탄, 사이클로헵탄, 사이클로헵타드라이엔 등이다.
- [1055] "불포화된 카보사이클릭"이란 용어는 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 함유하는 임의의 사이클로알킬을 의미한다. "사이클로알케닐"이란 용어는 고리 부분에 하나 이상의 이중 결합을 갖는 사이클로알킬을 의미한다.
- [1056] "바이사이클로알킬" 및 "폴리사이클로알킬"이란 용어는 2 개 이상의 원자를 공통으로 갖는 2 개 이상의 사이클로알킬 부분으로 이루어진 구조를 의미한다. 상기 사이클로알킬 부분이 정확히 2 개의 원자를 공통으로 갖는 경우 이들을 "융합된"이라고 한다. 예로서 비 제한적으로 바이사이클로[3.1.0]헥실, 피하이드로나프틸 등이 있다. 상기 사이클로알킬 부분이 2 개 초과 원자를 공통으로 갖는 경우 이들을 "가교된"이라고 한다. 예로서 비 제한적으로 바이사이클로[2.2.1]헵틸("노보닐"), 바이사이클로[2.2.2]옥틸 등이 있다.
- [1057] "스피로알킬"이란 용어는 정확히 하나의 원자를 공통으로 갖는 2 개의 사이클로알킬 부분으로 이루어진 구조를 의미한다. 예로서 비 제한적으로 스피로[4.5]데실, 스피로[2.3]헥실 등이 있다.
- [1058] "방향족"이란 용어는  $4n+2$  파이 전자를 함유하는 평면 고리 부분을 의미하며, 여기에서  $n$ 은 정수이다.
- [1059] "아릴"이란 용어는 고리 시스템 중에 오직 탄소 원자들만을 함유하는 방향족 부분을 의미한다. 비 제한적인 예는 페닐, 나프틸, 및 안트라세닐을 포함한다. "아릴-알킬", 또는 "아릴알킬" 또는 "아르알킬"이란 용어는 말단 아릴을 갖는 가교 부분을 형성하는 임의의 알킬을 지칭한다.
- [1060] "아르알킬"은 상기 정의한 바와 같은 아릴 그룹으로 치환된 알킬, 바람직하게는 저급 알킬, 예를 들어  $-\text{CH}_2$ 페닐,  $-(\text{CH}_2)_2$ 페닐,  $-(\text{CH}_2)_3$ 페닐,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ 페닐 등 및 이들의 유도체를 의미한다.
- [1061] "헤테로사이클릭"이란 용어는 하나 이상의 헤테로원자(N, O, 또는 S(O)<sub>0-2</sub>)를 함유하는 사이클릭 고리 부분, 예를 들어 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 예를 들어 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 함유하는 사이클릭 고리 부분을 의미한다.
- [1062] "헤테로사이클로알킬"이란 용어는 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 하나 이상의 고리를 함유하는 3 내지 12 개 고리 원자의 비 방향족 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 헤테로사이클릭 고리 부분을 의미한다. 상기 고리는 또한 하나 이상의 이중 결합을 가질 수도 있다. 그러나, 상기 고리는 완전히 접합된 파이-전자 시스템을 갖지 않는다. 헤테로사이클로알킬 고리의 예로는 아제티딘, 옥세탄, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 옥세판, 옥소칸, 티에탄, 티아졸리딘, 옥사졸리딘, 옥사제티딘, 피라졸리딘, 아이속사졸리딘, 아이소티아졸리딘, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로티오피란, 티에판, 티오칸, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, N-메틸피페리딘, 아제판, 1,4-다이아자판, 아조칸, [1,3]다이옥산, 옥사졸리딘, 피페라진, 호모피페라진, 모폴린, 티오모폴린, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 등이 있다. 헤테로사이클로알킬 고리의 다른 예로는 황 함유 고리들의 산화된 형태들을 포함한다. 따라서, 테트라하이드로티오펜-1-옥사이드, 테트라하이드로티오펜-1,1-다이옥사이드, 티오모폴린-1-옥사이드, 티오모폴린-1,1-다이옥사이드, 테트라하이드로티오피란-1-옥사이드, 테트라하이드로티오피란-1,1-다이옥사이드, 티아졸리딘-1-옥사이드, 및 티아졸리딘-1,1-다이옥사이드가 또한 헤테로사이클로알킬 고리인 것으로 간주된다. "헤테로사이클로알킬"이란 용어는 또한 융합된 고리 시스템을 포함하며 부분적으로 또는 완전히 불포화된 카보사이클릭 고리, 예를 들어 벤젠 고리를 포함하여 벤조융합된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 예를 들어, 3,4-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신, 테트라하이드로퀴놀린, 테트라하이드로아이소퀴놀린 등이 있다. "헤테로사이클로알킬"이란 용어는 또한 헤테로바이사이클로알킬, 헤테로폴리사이클로알킬, 또는 헤테로스피로알킬을 포함하며, 이들은 바이사이클로알킬, 폴리사이클로알킬 또는 스피로알킬이고, 이때 하나 이상의 탄소 원자(들)가 O, N 및 S 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자에 의해 치환된다. 예를 들어, 2-옥사-스피로[3.3]헵탄, 2,7-다이아자-스피로[4.5]데칸, 6-옥사-2-티아-스피로[3.4]옥탄, 옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진, 7-아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄, 2-옥사-바이사이클로[2.2.2]옥탄 등이 상기와 같은 헤테로사이클로알킬이다.
- [1063] 포화된 헤테로사이클릭 그룹의 예로는 비 제한적으로 옥시라닐, 티아라닐, 아지리디닐, 옥세타닐, 티아타닐, 아제티디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로티오펜, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로

티오피라닐, 피페리디닐, 1,4-다이옥사닐, 1,4-옥사티아닐, 모폴리닐, 1,4-다이티아닐, 피페라지닐, 1,4-아자티아닐, 옥세파닐, 티에파닐, 아제파닐, 1,4-다이옥세파닐, 1,4-옥사티에파닐, 1,4-옥사아제파닐, 1,4-다이티에파닐, 1,4-티에아제파닐, 1,4-다이아제파닐이 있다.

[1064] 비 아릴 헤테로사이클릭 그룹은 포화 및 불포화된 시스템을 포함하며 고리 시스템 중에 단지 4 개의 원자들만을 갖는 그룹을 포함할 수 있다. 상기 헤테로사이클릭 그룹은 벤조-융합된 고리 시스템 및 하나 이상의 옥소 부분으로 치환된 고리 시스템을 포함한다. 고리 황의 인용은 가능한 경우 설피이드, 설피록사이드 또는 설피론을 포함하는 것으로 이해된다. 상기 헤테로사이클릭 고리는 또한 부분적으로 포화된 또는 완전히 포화된 4 내지 10원 고리 시스템, 예를 들어 크기가 4 내지 8 원자인 단일 고리 및 바이사이클릭 고리 시스템, 예를 들어 비 방향족 고리에 융합된 방향족 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 포함한다. 또한 5 내지 6원의 헤테로아릴을 포함하고 아제티디닐 및 피페리디닐과 같은 그룹들을 포함하는 4 내지 6원 고리 시스템("4 내지 6원 헤테로사이클릭")이 포함된다. 헤테로사이클릭은 가능한 경우 헤테로원자 결합될 수 있다. 예를 들어, 피롤로부터 유도된 그룹은 피롤-1-일(N-결합된) 또는 피롤-3-일(C-결합된)일 수 있다. 다른 헤테로사이클릭은 이미다조(4,5-b)피리딘-3-일 및 벤조이미다졸-1-일을 포함한다.

[1065] 헤테로사이클릭 그룹의 예는 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디노, 모폴리노, 티오모폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 다이아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 다이옥사닐, 1,3-다이옥솔라닐, 피라졸리닐, 다이티아닐, 다이티올라닐, 다이하이드로피라닐, 다이하이드로티에닐, 다이하이드로피라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴, 퀴놀리지닐 등을 포함한다.

[1066] "불포화된 헤테로사이클릭"이란 용어는 하나 이상의 불포화된 결합을 함유하는 헤테로사이클로알킬을 의미한다. "헤테로바이사이클로알킬"이란 용어는 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 치환된 바이사이클로알킬 구조를 의미한다. "헤테로스피로알킬"이란 용어는 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 치환된 스피로알킬 구조를 의미한다.

[1067] 부분적으로 불포화된 헤테로지환족 그룹의 예로는 비 제한적으로 3,4-다이하이드로-2H-피라닐, 5,6-다이하이드로-2H-피라닐, 2H-피라닐, 1,2,3,4-테트라하이드로피리디닐, 및 1,2,5,6-테트라하이드로피리디닐이 있다.

[1068] "헤테로아릴" 또는 "헵트아릴"이란 용어는 5 내지 12 개의 원자를 함유하는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 폴리사이클릭 방향족 헤테로사이클릭 고리 부분을 의미한다. 상기와 같은 헤테로아릴 고리의 예로는 비 제한적으로 퓨릴, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트라이아졸릴, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐이 있다. "헤테로아릴"이란 용어는 또한 부분적으로 또는 완전히 불포화된 융합된 카보사이클릭 고리 시스템을 갖는 헤테로아릴 고리, 예를 들어 벤젠 고리를 포함하여 벤조융합된 헤테로아릴을 형성한다. 예를 들어 벤조이미다졸, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조퓨란, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퀴녹살린 등이 있다. 더욱 또한, "헤테로아릴"이란 용어는 고리 연결부에 하나의 질소 원자를 임의로 갖는, 융합된 5-6, 5-5, 6-6 고리 시스템을 포함한다. 상기와 같은 헵트아릴 고리의 예로는 비 제한적으로 피롤로피리미디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 이미다조[4,5-b]피리딘, 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지닐 등이 있다. 헤테로아릴 그룹은 적용 가능한 경우 그의 탄소 원자 또는 헤테로원자(들)를 통해 다른 그룹에 결합될 수 있다. 예를 들어 피롤을 질소 원자에서 또는 탄소 원자들 중 임의의 원자에서 연결시킬 수 있다.

[1069] 헤테로아릴은 예를 들어 5 및 6원 모노사이클릭, 예를 들어 피라지닐 및 피리디닐, 및 9 및 10원 융합 바이사이클릭 고리 부분, 예를 들어 퀴놀리닐을 포함한다. 헤테로아릴의 다른 예는 퀴놀린-4-일, 7-메톡시-퀴놀린-4-일, 피리딘-4-일, 피리딘-3-일, 및 피리딘-2-일을 포함한다. 헤테로아릴의 다른 예로는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아이졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 퓨라닐, 티에닐, 아이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조이미다졸릴, 벤조퓨라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 아이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 퓨라자닐, 벤조퓨라자닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 퓨로피리디닐 등이 있다. 5 내지 6원 헤테로아릴의 예는 티오펜, 아이속사졸릴, 1,2,3-트리아이졸릴, 1,2,3-옥사다리아졸릴, 1,2,3-티아다리아졸릴, 1,2,4-트리아이졸릴, 1,3,4-옥사다리아졸릴, 1,3,4-티아다리아졸릴, 1,2,5-옥사다리아졸릴, 1,2,5-티아다리아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리



미디닐, 피라지닐, 1,2,4 옥사다이아졸릴, 1,2,5-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐 등을 포함한다.

- [1070] "헤테로아르알킬" 그룹은 헤테로아릴 그룹으로 치환된 알킬, 바람직하게는 저급 알킬, 예를 들어 --CH<sub>2</sub>피리디닐, --(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>피리미디닐, --(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>이미다졸릴 등, 및 이들의 유도체를 의미한다.
- [1071] 약학적으로 허용 가능한 헤테로아릴은 본 발명의 화합물에 결합되고, 약학 조성물로 제형화되고 상기 화합물이 필요한 환자에게 후속적으로 투여되기에 충분히 안정한 것이다.
- [1072] 모노사이클릭 헤테로아릴 그룹의 예로는 비 제한적으로 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 아이속사졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴, 티아졸릴, 1,2,3-트리아아졸릴, 1,3,4-트리아아졸릴, 1-옥사-2,3-다이아졸릴, 1-옥사-2,4-다이아졸릴, 1-옥사-2,5-다이아졸릴, 1-옥사-3,4-다이아졸릴, 1-티아-2,3-다이아졸릴, 1-티아-2,4-다이아졸릴, 1-티아-2,5-다이아졸릴, 1-티아-3,4-다이아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리피디닐, 피라지닐이 있다.
- [1073] 융합된 고리 헤테로아릴 그룹의 예로는 비 제한적으로 벤조퓨라닐, 벤조티아페닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 벤조트리아아졸릴, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 피롤로[2,3-c]피리디닐, 피롤로[3,2-c]피리디닐, 피롤로[3,2-b]피리디닐, 이미다조[4,5-b]피리디닐, 이미다조[4,5-c]피리디닐, 피라졸로[4,3-d]피리디닐, 피라졸로[4,3-c]피리디닐, 피라졸로[3,4-c]피리디닐, 피라졸로[3,4-b]피리디닐, 아이소인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 인돌리닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[1,5-a]피리디닐, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 피롤로[1,2-b]피리다지닐, 이미다조[1,2-c]피리미디닐, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 아자퀴나졸린, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 1,6-나프티리디닐, 1,7-나프티리디닐, 1,8-나프티리디닐, 1,5-나프티리디닐, 2,6-나프티리디닐, 2,7-나프티리디닐, 피리도[3,2-d]피리미디닐, 피리도[4,3-d]피리미디닐, 피리도[3,4-d]피리미디닐, 피리도[2,3-d]피리미디닐, 피리도[2,3-b]피라지닐, 피리도[3,4-b]피라지닐, 피리미도[5,4-d]피리미디닐, 피리미도[2,3-b]피라지닐, 피리미도[4,5-d]피리미디닐이 있다.
- [1074] "아릴티오"는 본 발명에 정의된 바와 같은 --S-아릴 또는 --S-헤테로아릴 그룹을 의미한다. 전형적인 예로는 비 제한적으로 페닐티오, 피리디닐티오, 퓨라닐티오, 티에닐티오, 피리미디닐티오 등 및 이들의 유도체가 있다.
- [1075] "9 내지 10 원 헤테로사이클릭"이라는 용어는 포화되거나, 불포화되거나 또는 방향족일 수 있는 융합된 5,6 또는 6,6 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리 부분을 의미한다. "9 내지 10원 융합된 바이사이클릭 헤테로사이클릭"은 또한 하나의 5 또는 6원 헤테로사이클릭 그룹을 의미한다. 예로서 벤조퓨라닐, 벤조티오펜릴, 인돌릴, 벤즈옥사졸릴, 3H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 다이하이드로프타지닐, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 이미다조[4,5-b]피리디닐, 1,3-벤조[1,3]다이옥솔릴, 2H-크로마닐, 아이소크로마닐, 5-옥소-2,3 다이하이드로-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미디닐, 1,3-벤조티아졸릴, 1,4,5,6 테트라하이드로피리다질, 1,2,3,4,7,8 헥사하이드로프테리디닐, 2-티옥소-2,3,6,9-테트라하이드로-1H-퓨린-8-일, 3,7-다이하이드로-1H-퓨린-8-일, 3,4-다이하이드로피리미딘-1-일, 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥시닐, 벤조[1,3]다이옥솔릴, 2H-크로메닐, 크로마닐, 3,4-다이하이드로프탈라지닐, 2,3-아이하이드로-1H-인돌릴, 1,3-다이하이드로-2H-아이소인돌-2-일, 2,4,7-트라이옥소-1,2,3,4,7,8-헥사하이드로프테리디닐, 티에노[3,2-d]피리미디닐, 4-옥소-4,7-다이하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미디닐, 1,3-다이메틸-6-옥소-2-티옥소-2,3,6,9-테트라하이드로-1H-퓨리닐, 1,2-다이하이드로아이소퀴놀리닐, 2-옥소-1,3-벤즈옥사졸릴, 2,3-다이하이드로-5H-1,3-티아졸로-[3,2-a]피리미디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로-퀴나졸리닐, 4-옥소크로마닐, 1,3-벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아아졸릴, 퓨리닐, 퓨릴피리디닐, 티오펜릴 피리미디닐, 티오펜릴피리디닐, 피롤릴피리디닐, 옥사졸릴피리디닐, 티아졸릴피리디닐, 3,4-다이하이드로피리미딘-1-일, 이미다졸릴피리디닐, 퀴놀릴, 아이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 피라졸릴[3,4]피리딘, 1,2-다이하이드로아이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥신-4-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-벤조[b]-티오펜릴-2-일, 1,8-나프티리디닐, 1,5-나프티리디닐, 1,6-나프티리디닐, 1,7-나프티리디닐, 3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤조티아진, 4,8-다이하이드록시-퀴놀리닐, 1-옥소-1,2-다이하이드로-아이소퀴놀리닐, 4-페닐-[1,2,3]티아다이아졸릴 등이 있다.
- [1076] "아릴옥시"는 본 발명에 정의된 바와 같이, --O-아릴 또는 --O-헤테로아릴 그룹을 의미한다. 전형적인 예로는 비 제한적으로 페녹시, 피리디닐옥시, 퓨라닐옥시, 티에닐옥시, 피리미디닐옥시, 피리다지닐옥시 등 및 이들의 유도체가 있다.
- [1077] 당해 분야의 사람은 "옥소"가 상기 옥소가 결합되는 원자로부터 제 2 결합을 필요로 함을 알 것이다. 따라서, 옥소는 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에서 치환될 수 없음은 물론이다.

- [1078] "할로"란 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다.
- [1079] "아실"은 -C(O)R 그룹을 의미하며, 이때 R은 수소 및 임의로 치환된 저급 알킬, 트라이할로메틸, 비 치환된 사이클로알킬, 아릴의 비 제한적인 그룹 중에서 선택될 수 있다. "티오아실" 또는 "티오카보닐"은 -C(S)R" 그룹을 의미하며, R은 상기 정의한 바와 같다.
- [1080] "보호 그룹"은 작용기에 결합될 수 있고 나중 단계에서 제거되어 상기 완전한 작용기를 드러낼 수 있기에 적합한 화학 그룹을 의미한다. 다양한 작용기들에 적합한 보호 그룹들의 예가 문헌[T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d Ed., John Wiley and Sons(1991 and later editions)]; [L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents Organic Synthesis, John Wiley and Sons(1994)]; 및 [L. Paquette, ed. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons(1995)]에 개시되어 있다. 본 발명에 사용된 바와 같이, "하이드록시 보호 그룹"이란 용어는 달리 나타내지 않는 한, Ac, CBZ, 및 그린(Greene)에 언급된 그룹들을 포함하여 당해 분야의 숙련가들에게 친숙한 다양한 하이드록시보호 그룹을 포함한다.
- [1081] 본 발명에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한 염"이란 용어는 모 화합물의 생물학적 유효성 및 성질을 유지하고 대처할 수 없는 안전성이나 독성 문제를 제공하지 않는 염들을 의미한다.
- [1082] "약학 조성물"이란 용어는 환자에게 유효한 투여에 적합한 임의의 형태의 유효 화합물, 예를 들어 상기 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체의 혼합물을 의미한다.
- [1083] 본 발명에 사용된 바와 같이, "생리학적/약학적으로 허용 가능한 담체"는 유기체에 중대한 자극을 유발하지 않고 투여된 화합물의 생물학적 활성 및 성질을 없애지 않는 담체 또는 희석제를 의미한다.
- [1084] "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 화합물의 투여를 추가로 촉진하기 위해 약학 조성물에 첨가되는 불활성 물질을 의미한다. 부형제의 비 제한적인 예로는 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 다양한 당 및 유형의 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물성 오일 및 폴리에틸렌 글리콜이 있다.
- [1085] "치료하다", "치료" 및 "치료하는"이란 용어들은 상기와 같은 용어가 적용되는 질환 또는 병, 또는 상기와 같은 질환 또는 병의 하나 이상의 증상의 진행을 역전시키거나, 경감시키거나, 억제하거나, 또는 부분적으로 또는 완전히 방지함을 의미한다. "예방하는"은 감염이 발생하기 전에 치료함을 의미한다.
- [1086] "치료 유효량"은 상기 치료하는 질환의 증상들 중 하나 이상을 어느 정도 완화하거나 또는 상기 병의 진행을 억제하거나 또는 적어도 부분적으로 역전시키는 상기 투여되는 화합물의 양을 의미한다.
- [1087] 하기의 약어들이 사용된다:
- |        |                |                     |
|--------|----------------|---------------------|
| [1088] | min.           | 분(들)                |
| [1089] | h              | 시간(들)               |
| [1090] | d              | 일(들)                |
| [1091] | RT 또는 rt       | 실온                  |
| [1092] | t <sub>R</sub> | 체류 시간               |
| [1093] | L              | 리터                  |
| [1094] | mL             | 밀리리터                |
| [1095] | mmol           | 밀리몰                 |
| [1096] | μmol           | 마이크로몰               |
| [1097] | equiv. 또는 eq   | 당량                  |
| [1098] | NMR            | 핵 자기 공명             |
| [1099] | MDP(S)         | 질량-지정된 HPLC 정제(시스템) |
| [1100] | LC/MS          | 액체 크로마토그래피 질량 분광측정  |

[1101]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[1102]	TLC	박층 크로마토그래피
[1103]	CDCl <sub>3</sub>	중수소화된 클로로폼
[1104]	CD <sub>3</sub> OD 또는 MeOD	중수소화된 메탄올
[1105]	DMSO-d <sub>6</sub>	중수소화된 다이메틸설폭사이드
[1106]	LDA	리튬 다이아이소프로필아미드
[1107]	DCM	다이클로로메탄
[1108]	THF	테트라하이드로퓨란
[1109]	EtOAc	에틸 아세테이트
[1110]	MeCN	아세토나이트릴
[1111]	DMSO	다이메틸설폭사이드
[1112]	Boc	3급-부틸옥시카보닐
[1113]	DME	1,2-다이메톡시에탄
[1114]	DMF	N,N-다이메틸폼아미드
[1115]	DIPEA	다이아이소프로필에틸아민
[1116]	PS-DIEA	중합체-지지된 다이아이소프로필에틸아민
[1117]	PS-PPh <sub>3</sub> -Pd	중합체-지지된 Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>
[1118]	EDC	1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드
[1119]	HOBt	1-하이드록시벤조트리아졸
[1120]	DMAP	4-다이메틸아미노피리딘
[1121]	TBTU	0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트
[1122]	TEMPO	2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실
[1123]	TFA	트라이플루오로아세트산