



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0132170
(43) 공개일자 2015년11월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) C07D 487/08 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7025520
(22) 출원일자(국제) 2014년03월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년09월16일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2014/000299
(87) 국제공개번호 WO 2014/146493
국제공개일자 2014년09월25일
- (30) 우선권주장
61/803,241 2013년03월19일 미국(US)
- (71) 출원인
머크 샤프 앤드 돔 코포레이션
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스
트 링컨 애비뉴 126
- (72) 발명자
딘스모어, 크리스토퍼
미국 02461 매사추세츠주 뉴턴 체스터 스트리트
24
폴러, 피터
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루
이 파스퇴르 33 머크 샤프 앤드 돔 코포레이션
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 심미성

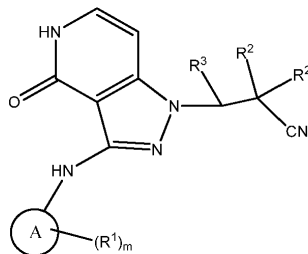
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 야누스 키나제 억제제로서의 비-시클릭 시아노에틸피라졸로 피리돈

(57) 요약

본 발명은 JAK 억제제이고, 그 자체로 JAK-매개 질환, 예컨대 류마티스 관절염, 천식, COPD 및 암의 치료에 유용한 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<화학식 I>



(52) CPC특허분류

A61K 31/4375 (2013.01)

A61K 9/06 (2013.01)

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

C07D 487/04 (2013.01)

C07D 487/08 (2013.01)

C07D 487/14 (2013.01)

(72) 발명자

게린, 데이비드

미국 01760 매사추세츠주 나틱 헌팅턴 스트리트 16

카츠, 제이슨 데이비드

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 머크 샤프 앤드 돔 코포레이션

툼슨, 크리스토퍼 에프.

미국 02474 매사추세츠주 알링턴 미드 로드 14

팔콘, 다니엘

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 머크 샤프 앤드 돔 코포레이션

덩, 웨이

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 머크 샤프 앤드 돔 코포레이션

토레스, 루이스

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 머크 샤프 앤드 돔 코포레이션

정, 홍보

미국 01886 매사추세츠주 웨스트포드 어새벳 로드
5

바이, 원평

중국 100176 베이징 타이-허 로드 6 비디에이

푸, 지안민

중국 100176 베이징 타이-허 로드 6 비디에이

쿵, 노르만

중국 100176 베이징 타이-허 로드 6 비디에이

리우, 유메이

중국 100176 베이징 타이-허 로드 6 비디에이

정, 지시앙

중국 100176 베이징 타이-허 로드 6 비디에이

스콧, 마크 이.

미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루이
파스퇴르 33 머크 샤프 앤드 돔 코포레이션

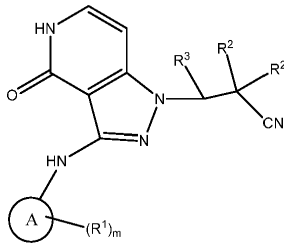
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

<화학식 I>



A는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

R²는 수소 및 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R³은 수소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, (C₃₋₈)헤테로시클로알킬로부터 선택되며;

여기서 R² 및 R³은 1, 2, 또는 3개의 R⁵ 치환기에 의해 임의로, 각각 독립적으로 치환되고;

R⁵는 히드록시, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)알콕시, (C₁₋₆ 알킬)OH, 할로젠, -CO₂H, -(C₀₋₄)알킬CN, -O(C=O)C₁₋₄알킬, NO₂, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, C₁₋₆ 알킬술폰닐, 옥소 (=O), 아미노술폰닐, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₁₀ 알킬), -SO₂N(C₁₋₆ 알킬)₂, -SO₂C₁₋₆알킬, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -C₁₋₆알킬술폰닐, -O₍₀₋₁₎(C₁₋₆)할로알킬, 아미노(C₁₋₆알킬)₀₋₂ 및 NH₂로부터 독립적으로 선택되고;

R¹은

할로젠,

옥소 (=O),

C₁₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

C₁₋₁₀ 헤테로알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

C₂₋₁₀ 알케닐(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

C₃₋₁₂ 시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

헤테로아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

(C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,

(C₁₋₁₀)헤테로알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,

C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
 아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
 (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬,
 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}$ C_{0-10} 알킬,
 (C_{1-10}) 헤테로알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}$ C_{0-10} 알킬,
 C_{3-12} 시클로알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}$ C_{0-10} 알킬,
 아릴 C_{0-10} 알킬아미노아미노(카르보닐) $_{0-1}$ C_{0-10} 알킬,
 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}$ C_{0-10} 알킬,
 (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}$ C_{0-10} 알킬,
 C_{1-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
 C_{1-10} 헤테로알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
 (C_{3-12}) 시클로알킬 C_{0-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
 (C_{3-12}) 시클로헤테로알킬 C_{0-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
 아릴 C_{0-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
 C_{1-10} 알킬술파모일 C_{0-10} 알킬,
 C_{1-10} 헤테로알킬술파모일 C_{0-10} 알킬,
 (C_{3-12}) 시클로알킬 C_{0-10} 알킬술파모일 C_{0-10} 알킬,
 (C_{3-12}) 시클로헤테로알킬 C_{0-10} 알킬술파모일 C_{0-10} 알킬,
 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬술파모일 C_{0-10} 알킬,
 아릴 C_{0-10} 알킬술파모일 C_{0-10} 알킬,
 $(C_{0-10}$ 알킬) $_{1-2}$ 아미노,
 $-CO_2(C_{0-10}$ 알킬),
 $-(C_{0-10}$ 알킬) CO_2H ,
 $-SO_2NH_2$,
 $-SO_2NH(C_{1-10}$ 알킬),
 $-SO_2N(C_{1-10}$ 알킬) $_2$,
 $-SO_2CF_3$,
 $-SO_2CF_2H$,

C₁₋₁₀ 알킬술피닐C₀₋₁₀ 알킬,

C₁₋₄아실아미노 C₀₋₁₀ 알킬,

히드록시,

-(C₁₋₁₀ 알킬)OH,

-C₀₋₁₀ 알킬알콕시,

시아노,

(C₁₋₆알킬)시아노, 및

C₁₋₆할로알킬

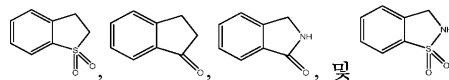
로부터 선택되며;

여기서 R¹은 1, 2, 3, 또는 4개의 R⁴ 치환기로 독립적으로 임의로 치환되고, 여기서 2개의 R¹은 이들이 부착되어 있는 고리 원자와 함께 임의로 연결되어 3 내지 6원 고리를 형성할 수 있고;

R⁴는 히드록시, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)알콕시, (C₁₋₁₀ 알킬)OH, 할로젠, -(C₁₋₁₀ 알킬)OH, -(C₀₋₁₀ 알킬)CO₂H, -CO₂H, C₁₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, -(C₀₋₆)알킬CN, -C₀₋₁₀ 알킬 O(C=O)C₁₋₆ 알킬, NO₂, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, -N-C(O)O(C₀₋₆)알킬, -N(R^b)-C(O)O(C₀₋₆)알킬, C₁₋₁₀ 알킬술포닐, 옥소 (O=), 아미노술포닐, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₁₀ 알킬), -SO₂N(C₁₋₁₀ 알킬)₂, -SO₂C₁₋₆알킬, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -C₁₋₁₀ 알킬술피닐, -O₍₀₋₁₎(C₁₋₁₀)할로알킬, 아미노(C₁₋₆알킬)₀₋₂, C₃₋₁₂ 시클로알킬, (C₃₋₁₂)시클로헥테로알킬, 및 NH₂로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^b는 C₁₋₁₀ 알킬이다.

청구항 2

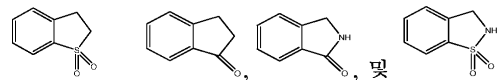
제1항에 있어서, A가 페닐, 피리디닐, 2,3-디히드로벤조[d]티아졸릴, 디히드로이소인돌릴, 디히드로벤즈이소티아졸릴, 디히드로인테닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 2,3-디히드로-1H-인테닐, 디히드로벤조푸라닐, 1-옥소-2,3-디히드로-1H-인테닐, 벤조[d]디옥솔릴, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 벤조티오펜, 1,3-벤조[d]디옥솔릴, 이소인



돌릴, 이소인돌리닐, 디히드로[b]티오펜, 및 로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, A가 페닐, 피리디닐, 2,3-디히드로벤조[d]티아졸릴, 디히드로인테닐, 디히드로벤조푸라닐, 2,3-디히드로-1H-인테닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 벤조[d]디옥솔릴, 1,3-벤조[d]디옥솔릴, 퀴놀리닐, 퀴녹살리



닐, 벤조티오펜, 이소인돌리닐, 디히드로[b]티오펜, 및 로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R²가 수소인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, R³이 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 및 tert-부틸, 시클로프로필, 시

클로부틸 및 시클로펜틸로부터 선택되며, 여기서 R^3 은 1, 2, 또는 3개의 R^5 치환기에 의해 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

4-((1-(1-시아노프로판-2-일)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드;

4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드;

4-(1-((2-시아노-1-(2,2-디플루오로시클로프로필)에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드;

4-((1-(2-시아노-1-(2,2-디메틸시클로프로필)에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드;

4-((1-(2-시아노-1-시클로부틸에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드;

3-시클로부틸-3-(4-옥소-3-((4-(피롤리딘-1-일술폰)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-플루오로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-[4-옥소-3-((4-((2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-메틸에틸)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴];

3-시클로프로필-3-(3-((1-히드록시-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴;

3-(3-((2-tert-부틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판나이트릴;

4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)벤조나이트릴;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(메틸술폰)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((3,4,5-트리플루오로페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((2-플루오로피리딘-4-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-(3-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴;

3-[3-(1,3-벤조디옥솔-5-일아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-[4-옥소-3-(퀴놀린-6-일아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-([3-플루오로-4-(메틸술폰닐)페닐]아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-[4-옥소-3-(퀴녹살린-6-일아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴;

3-{3-[(4-클로로페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-3-시클로프로필프로판니트릴;

시클로프로필-3-[3-({4-[(1-메틸에틸)술폰닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴;

(3-([4-(tert-부틸술폰닐)페닐]아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;

N-tert-부틸-4-[(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]아미노}벤젠술폰아미드;

3-[3-({4-[1-아미노-2,2-트리플루오로에틸]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴;

4-({1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)-N-에틸-N-메틸벤젠술폰아미드;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-([4-(피페리딘-1-일술폰닐)페닐]아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

4-({1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)-N-메틸-N-(1-메틸에틸)벤젠술폰아미드;

4-({1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)-N-메틸벤젠술폰아미드;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-([4-(피롤리딘-1-일술폰닐)페닐]아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

4-({1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)-N,N-디에틸벤젠술폰아미드;

3-시클로프로필-3-[3-({4-[(3,3-디메틸피페리딘-1-일)술폰닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-[3-({4-[(3,3-디메틸피롤리딘-1-일)술폰닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴;

3-{3-[(2-tert-부틸-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-{3-[(2-시클로펜틸-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-{3-[(2-시클로헥실-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-[3-({4-[(2,2-디메틸피페리딘-1-일)술폰닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴;

tert-부틸 1-([4-({1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아

미노)페닐]술포닐}피페리딘-4-카르복실레이트;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{[3-히드록시피롤리딘-1-일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

tert-부틸 1-{[4-({1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)페닐]술포닐}-D-프롤리네이트;

3-시클로프로필-3-{4-옥소-3-[(4-{[3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]술포닐}페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-{4-옥소-3-[(4-{[2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]술포닐}페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

tert-부틸-1-{[4-({1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)페닐]술포닐}피롤리딘-3-카르복실레이트;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{[2,2-디메틸피롤리딘-1-일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{[2-메틸피롤리딘-1-일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

3-(3-{[4-(아제티딘-1-일술포닐)페닐]아미노}-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-(3-{[4-(모르폴린-4-일술포닐)페닐]아미노}-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{[3,3-디메틸아제티딘-1-일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{[3-메틸아제티딘-1-일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{[2,2-디메틸아제티딘-1-일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{[3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{[3-히드록시아제티딘-1-일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{[3,3-디메틸모르폴린-4-일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{[2,2-디메틸모르폴린-4-일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{[3-메틸모르폴린-4-일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{[3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{[헥사히드로시클로헥사[b][1,4]옥사진-4(4aH)-일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{[2,6-디메틸모르폴린-4-일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판나이트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{[2-메틸모르폴린-4-일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-

c] 피리딘-1-일}프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{(2-메틸아제티딘-1-일)술폰일}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{(3-메톡시아제티딘-1-일)술폰일}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-{(3-플루오로아제티딘-1-일)술폰일}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(3-메틸-4-[2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-메틸에틸]페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-[1-히드록시-1-(트리플루오로메틸)프로필]페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;

tert-부틸 2-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸페닐술폰아미도)-2-메틸프로파노에이트;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((1-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)이소인돌린-5-일)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;

에틸 2-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸페닐술폰아미도)-2-메틸프로파노에이트;

tert-부틸 2-(5-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-메틸프로파노에이트;

4-((1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N,2-트리메틸벤젠술폰아미드;

3-시클로프로필-3-(3-[(3-메틸-4-(피롤리딘-1-일)술폰일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-[(4-(5,5-디메틸-3-옥소-2-옥사비시클로[2.2.2]옥트-1-일)페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-[1-(디메틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸]-3-메틸페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-[(1-메틸시클로프로필)술폰일]페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;

3-[3-[(4-[1-(tert-부틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸]페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-[4-옥소-3-[(4-[2,2,2-트리플루오로-1-피롤리딘-1-일에틸]페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-[(4-[2,2,2-트리플루오로-1-[(1-메틸에틸)아미노]에틸]페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;

3-[3-[(4-[1-아제티딘-1-일-2,2,2-트리플루오로에틸]페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-{3-[(4-[1-(에틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸]페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;

tert-부틸 4-(5-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)시클로헥산카복실레이트;

2-(5-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-1-옥소

이소인돌린-2-일)-2-메틸프로판산;

에틸

3-(4-((1-2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)페닐)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-2,2-디메틸부타노에이트;

이소프로필 3-(4-((1-2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)페닐)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-2,2-디메틸부타노에이트;

3-시클로프로필-3-(3-(1-히드록시-2,2-디메틸-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-3-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-(3-((3-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-(3-((3-클로로-4-(1-(2-시아노에틸)-1H-피라졸-3-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;

에틸 1-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-2-메틸페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트;

이소프로필 6-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)퀴놀린-2-카르복실레이트;

3-시클로프로필-3-(3-((2-메틸벤조[d]티아졸-6-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(옥사졸-2-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((3,3-디메틸-2-옥소인돌린-6-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)벤조산;

4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸술포닐)벤즈아미드;

3-시클로프로필-3-(3-((2-모르폴리노퀴놀린-6-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((2-(2,5-디메틸모르폴리노)퀴놀린-6-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(1,1,1-트리플루오로-2-메톡시프로판-2-일)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(3-에틸모르폴린-4-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(3-이소프로필모르폴린-4-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(2-메틸-1-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)프로필)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드

로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-(3-((2-벤질-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-(3-((4-(시클로헥실(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-(3-((4-(1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-(3-((2-시클로헥실-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((2-(1-메틸시클로헥실)-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((3-히드록시-2,2-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((3-히드록시-1,1-디옥시도-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로헥산]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-(3-((4-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일술포닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((1,1-디옥시도-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로펜탄]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((1,1-디옥시도-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로헥산]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((2,2-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((3-히드록시-2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((1-옥소-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로헥실)이소인돌린-5-일)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((2-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(1-메틸-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,2-디메틸

-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)벤즈아미드;

3-시클로프로필-3-(3-((3-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로-1-(이소프로필아미노)에틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(1-(에틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-플루오로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-(3-((4-(1-(tert-부틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-플루오로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(2-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-일)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((2-히드록시-2-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((3-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-(3-((3-클로로-4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((2-히드록시-2-메틸-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-(3-((4-(1-(tert-부틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-클로로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(2-(트리플루오로메틸)피페리딘-2-일)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

메틸-2-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)페닐)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트;

3-시클로프로필-3-(3-((2-(4,4-디플루오로-1-메틸시클로헥실)-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-(피리딘-2-일)에틸)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-(피리딘-4-일)에틸)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(2,2,2-트리플루오로-1-티오모르폴리노에틸)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,2-디메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;

4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-에틸-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;

4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;

3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(티오모르폴린-4-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로

-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,2-디메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)벤즈아미드;

4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-에틸-N,2-디메틸벤즈아미드;

3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(모르폴린-4-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(3,3-디메틸피롤리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(3,3-디메틸아제티딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(2,2-디메틸모르폴린-4-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(2,5-디메틸피롤리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(3-플루오로피롤리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(2-메틸피페리딘-1-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(2-메틸피페리딘-1-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(4-메톡시피페리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(4-(2-히드록시프로판-2-일)피페리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(3-히드록시-3-메틸부틸)-N,2-디메틸벤즈아미드;

3-(3-((4-(아제판-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(3-플루오로아제티딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((4-(3-메톡시아제티딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-(3-((4-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;

4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-시클로헥실-N,2-디메틸벤즈아미드;

tert-부틸 (1-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아

미노)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)(메틸)카르바메이트;

3-(3-((4-플루오로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;

3-[4-옥소-3-((4-((2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-메틸에틸)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;

3-(3-([1-히드록시-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일]아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;

3-{3-[(1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티오펜-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;

4-([1-[2-시아노-1-메틸에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]아미노)벤조니트릴;

3-(4-옥소-3-([4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;

3-(3-([4-(메틸술포닐)페닐]아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;

3-{4-옥소-3-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;

3-{3-[(2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;

3-{3-[(2-플루오로피리딘-4-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;

3-{4-옥소-3-[(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;

3-[3-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;

3-[3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;

3-[4-옥소-3-(퀴놀린-6-일)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;

3-(3-([3-플루오로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;

3-[4-옥소-3-(퀴놀살린-6-일)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;

3-{3-[(4-클로로페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;

N-tert-부틸-4-([1-[2-시아노-1-메틸에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]아미노)벤젠술폰아미드;

3-{3-[(2-tert-부틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;

메틸 3-((4-(아제티딘-1-일)술포닐)페닐)아미노)-1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-카르복실레이트;

3-(3-((4-(아제티딘-1-일)술포닐)페닐)아미노)-7-(히드록시메틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((1,1-디옥시도-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로헥산]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

3-시클로프로필-3-(3-((1,1-디옥시도-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로펜탄]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴; 및

3-시클로프로필-3-(3-((2,3-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴

로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

[청구항 6]

제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 7

JAK-매개 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, JAK-매개 질환을 치료하는 방법.

청구항 8

야누스 키나제 JAK1 및 JAK2의 억제에 의해 개선될 수 있는, 관절염, 천식 및 폐쇄성 기도 질환, 자가면역 질환 또는 장애, 및 암으로부터 선택된 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 야누스 키나제 JAK1 및 JAK2의 억제에 의해 개선될 수 있는 상기 상태를 치료하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 상태가 관절염인 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 상태가 류마티스 관절염, 소아 관절염 및 건선성 관절염으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 상태가 천식 또는 폐쇄성 기도 질환인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 상태가 만성 천식, 후기 천식, 기도 과민반응, 기관지염, 기관지 천식, 알레르기성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 재발성 기도 폐쇄, 및 만성 폐쇄 폐 질환 (COPD), 및 기종으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 13

제8항에 있어서, 상기 상태가 자가면역 질환 또는 장애인 방법.

청구항 14

치료 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 천식의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 천식을 치료하는 방법.

청구항 15

치료 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 관절염의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 관절염을 치료하는 방법.

청구항 16

야누스 키나제 JAK1 및 JAK2의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체의 용도.

청구항 17

야누스 키나제 JAK1 및 JAK2의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체 및 제2 활성제의 용도.

발명의 설명

배경 기술

단백질 키나제는 단백질 기질에 포스페이트 기를 부가함으로써 그의 표적 단백질의 활성을 조절하는 효소의 한

[0001]

군이다. 키나제는 세포 분열, 분화, 세포 항상성 및 신호 전달을 비롯한 많은 생리학적 과정에서 주요한 역할을 한다. 키나제는 그의 표적에 의해 세린/트레오닌 키나제 및 티로신 키나제로 세분될 수 있다. 티로신 키나제는 추가로 수용체 티로신 키나제 및 비-수용체 티로신 키나제로 세분된다. 포유동물 야누스 키나제 (JAK) 패밀리의 구성원은 비-수용체 티로신 키나제이다.

[0002] JAK 패밀리는 4종의 구성원 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2를 갖는다. JAK1, JAK2 및 TYK2는 보편적으로 발현되고, 반면에 JAK3 발현은 조혈성 세포로 제한된다. JAK 패밀리는 >70종의 다양한 시토카인으로부터의 세포내 신호 전달에 관련된다. 시토카인은 그의 세포 표면 수용체에 결합하여 수용체 이량체화 및 JAK 티로신 키나제의 후속 활성화/인산화를 일으킨다. JAK는 또한 수용체와 구성적으로 관련되거나, 시토카인 결합시에 동원된다. 그러면, 수용체 상의 특정한 티로신 잔기는 활성화된 JAK에 의해 인산화되고, STAT 단백질을 위한 도킹 부위로서 역할을 한다. STAT는 JAK에 의해 인산화되고, 이량체화된 후, 핵으로 전위되며, 여기서 이들이 특정 DNA 요소에 결합하여, 유전자 전사가 활성화된다. JAK1은 시토카인 의존성 방식으로 모든 JAK 이소형과 관련하여 신호 전달한다.

[0003] JAK는 여러 생리학적 기능에 필수적이다. 이것은 특정한 JAK가 결핍된 유전자 조작된 마우스 모델을 사용하여 증명되었다. Jak1^{-/-} 마우스는 출생 전후에 사망하고, 반면에 Jak2^{-/-} 마우스는 적혈구생성이 결핍되고 대략 E12일에 사망한다. Jak3^{-/-} 마우스는 생존가능하지만, T 세포, B 세포 및 NK 세포가 결핍된 SCID 표현형을 갖는다. TYK2^{-/-} 마우스는 고 IgE 증후군의 특징을 나타낸다. 이러한 표현형은 생체내 JAK 활성화의 본질적이고 고유한 역할을 증명한다 (K. Ghoreschi, A. Laurence, J. J. O'Shea, Immunol. Rev. 228, 273 (2009)).

[0004] 또한, JAK 효소의 돌연변이는 인간의 질환과 관련되었다. JAK3 (또는 동족 공통 감마 쇠 시토카인 수용체)의 불활성화 돌연변이는 중증의 SCID 표현형을 유발한다 (J. J. O'Shea, M. Pesu, D. C. Borie, P. S. Changelian, Nat. Rev. Drug Discov. 3, 555 (2004)). TYK2의 결실은 고 IgG 증후군 및 상승된 감염 위험을 야기한다 (Y. Minegishi et al., Immunity. 25, 745 (2006)). 어떤 불활성화 돌연변이도 JAK1 또는 JAK2에 대해 보고되지 않았으며, 이는 JAK1 및 JAK2 결핍 마우스가 생존가능하지 않음을 증명하는 마우스로부터의 데이터와 일치한다. 그러나, 구성적으로 활성인 JAK2를 야기하는 여러 돌연변이가 확인되었으며, 이는 골수증식성 질환을 일으키고 조혈에서의 JAK2의 중추적 역할을 확인한다 (O. bdel-Wahab, Curr. Opin. Hematol. 18, 117 (2011)). JAK2는 결정적 조혈성 시토카인 IL-3, GM-CSF, EPO 및 TPO의 신호 전달에 관련된 유일한 JAK 패밀리의 구성원이다.

[0005] 자가면역 질환, 조혈 및 종양학에서의 JAK 키나제 활성을 위한 중추적 역할을 증명하는 풍부한 마우스 및 인간 유전적 데이터는 자가면역 질환 및 신생물을 위한 임상 시험에서 범-JAK 억제제의 사용에 의해 지지되었다 (K. Ghoreschi, et al, Immunol. Rev. 228, 273 (2009), 및 A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, J. Cortes, S. Verstovsek, Nat. Rev. Drug Discov. 10, 127 (2011) 참조).

[0006] Jak/STAT 경로를 과다증식성 장애 및 암, 예컨대 백혈병 및 림프종, 면역학적 및 염증성 장애, 예컨대 이식 거부, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 알레르기, 류마티스 관절염, 제I형 당뇨병, 근위축성 측삭 경화증 및 다발성 경화증을 비롯한 다양한 질환 및 장애와 관련시키는 상당량의 문헌이 누적되었다.

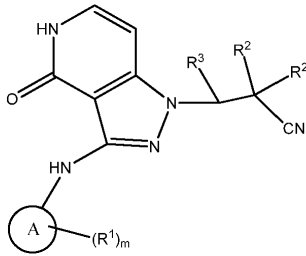
발명의 내용

[0007] 본 발명은 JAK의 억제제인 신규 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 상기 신규 화합물, 뿐만 아니라 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물을 사용하는 JAK-매개 질환 및 장애를 치료 및 예방하는 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 제공한다.

[0009] <화학식 I>



[0010]

[0011]

[0012]

[0013]

[0014]

[0015]

[0016]

[0017]

[0018]

[0019]

[0020]

[0021]

[0022]

[0023]

[0024]

[0025]

[0026]

[0027]

[0028]

[0029]

[0030]

[0031]

[0032]

A는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

R²는 수소 및 C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R³은 수소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 및 (C₃₋₈)헤테로시클로알킬로부터 선택되며;

여기서 R² 및 R³은 1, 2, 또는 3개의 R⁵ 치환기에 의해 임의로, 각각 독립적으로 치환되고;

R⁵는 히드록시, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)알콕시, (C₁₋₆ 알킬)OH, 할로젠, -CO₂H, -(C₀₋₄)알킬CN, -O(C=O)C₁₋₄알킬, NO₂, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, C₁₋₆ 알킬술폰닐, 옥소 (=O), 아미노술폰닐, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₁₀ 알킬), -SO₂N(C₁₋₆ 알킬)₂, -SO₂C₁₋₆알킬, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -C₁₋₆알킬술폰닐, -O₍₀₋₁₎(C₁₋₆)할로알킬, 아미노(C₁₋₆알킬)₀₋₂ 및 NH₂로부터 독립적으로 선택되고;

R¹은

할로젠,

옥소 (=O),

C₁₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

C₁₋₁₀ 헤테로알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

C₂₋₁₀ 알케닐(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

C₃₋₁₂ 시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

헤테로아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

(C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬,

C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,

(C₁₋₁₀)헤테로알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,

C₃₋₁₂ 시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,

아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,

헤테로아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,

(C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬,

- [0033] C_{0-10} 알킬아미노 (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0034] (C_{1-10}) 헤테로알킬아미노 (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0035] C_{3-12} 시클로알킬아미노 (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0036] 아릴 C_{0-10} 알킬아미노아미노 (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0037] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0038] (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬아미노(카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬,
- [0039] C_{1-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
- [0040] C_{1-10} 헤테로알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
- [0041] (C_{3-12}) 시클로알킬 C_{0-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
- [0042] (C_{3-12}) 시클로헤테로알킬 C_{0-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
- [0043] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
- [0044] 아릴 C_{0-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
- [0045] C_{1-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
- [0046] C_{1-10} 헤테로알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
- [0047] (C_{3-12}) 시클로알킬 C_{0-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
- [0048] (C_{3-12}) 시클로헤테로알킬 C_{0-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
- [0049] 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
- [0050] 아릴 C_{0-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
- [0051] $(C_{0-10}$ 알킬) $_{1-2}$ 아미노,
- [0052] $-CO_2(C_{0-10}$ 알킬),
- [0053] $-(C_{0-10}$ 알킬) CO_2H ,
- [0054] $-SO_2NH_2$,
- [0055] $-SO_2NH(C_{1-10}$ 알킬),
- [0056] $-SO_2N(C_{1-10}$ 알킬) $_2$,
- [0057] $-SO_2CF_3$,
- [0058] $-SO_2CF_2H$,
- [0059] C_{1-10} 알킬술포닐 C_{0-10} 알킬,
- [0060] C_{1-4} 아실아미노 C_{0-10} 알킬,
- [0061] 히드록시,
- [0062] $-(C_{1-10}$ 알킬)OH,

- [0063] $-C_{0-10}$ 알킬알콕시,
- [0064] 시아노,
- [0065] $(C_{1-6}$ 알킬)시아노, 및
- [0066] C_{1-6} 할로알킬
- [0067]로부터 선택되며;
- [0068] 여기서 R^1 은 1, 2, 3, 또는 4개의 R^4 치환기로 독립적으로 임의로 치환되고, 여기서 2개의 R^1 은 이들이 부착되어 있는 고리 원자와 함께 임의로 연결되어 3 내지 6원 고리를 형성할 수 있고;
- [0069] R^4 는 히드록시, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 알콕시, (C_{1-10}) 알킬OH, $-(C_{0-10})$ 알킬CO₂H, 할로젠, $-(C_{1-10})$ 알킬OH, $-CO_2H$, C_{1-10} 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁ C_{0-10} 알킬, $-(C_{0-6})$ 알킬CN, $-C_{0-10}$ 알킬O(C=O) C_{1-6} 알킬, NO₂, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, $-N-C(O)O(C_{0-6})$ 알킬, $-N(R^b)-C(O)O(C_{0-6})$ 알킬, C_{1-10} 알킬술포닐, 옥소 (O=), 아미노술포닐, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-10})$ 알킬, $-SO_2N(C_{1-10})$ 알킬₂, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2H$, $-C_{1-10}$ 알킬술피닐, $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ 할로알킬, 아미노 $(C_{1-6}$ 알킬)₀₋₂, C_{3-12} 시클로알킬, (C_{3-12}) 시클로헥테로알킬, 및 NH₂로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^b 는 C_{1-10} 알킬이다.
- [0070] 본 발명의 대표적인 화합물은 하기 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 그의 입체이성질체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:
- [0071] 4-((1-(1-시아노프로판-2-일)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설포나미드;
- [0072] 4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설포나미드;
- [0073] 4-(1-((2-시아노-1-(2,2-디플루오로시클로프로필)에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설포나미드;
- [0074] 4-((1-(2-시아노-1-(2,2-디메틸시클로프로필)에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설포나미드;
- [0075] 4-((1-(2-시아노-1-시클로부틸에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설포나미드;
- [0076] 3-시클로부틸-3-(4-옥소-3-((4-(피롤리딘-1-일)술포닐)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0077] 3-시클로프로필-3-{3-[(4-플루오로페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0078] 3-시클로프로필-3-[4-옥소-3-({4-[(2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-메틸에틸)페닐]아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴];
- [0079] 3-시클로프로필-3-(3-{[1-히드록시-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일]아미노}-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0080] 3-시클로프로필-3-{3-[(1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티오펜-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0081] 3-{3-[(2-tert-부틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0082] 4-({1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)벤조니트릴;

- [0083] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-([4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0084] 3-시클로프로필-3-(3-([4-(메틸술포닐)페닐]아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0085] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((3,4,5-트리플루오로페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0086] 3-시클로프로필-3-(3-((2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0087] 3-시클로프로필-3-(3-((2-플루오로피리딘-4-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0088] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((1-옥소-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0089] 3-시클로프로필-3-(3-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0090] 3-[3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0091] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-(퀴놀린-6-일)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0092] 3-시클로프로필-3-(3-([3-플루오로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0093] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-(퀴녹살린-6-일)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0094] 3-{3-[(4-클로로페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0095] 시클로프로필-3-(3-([4-((1-메틸에틸)술포닐)페닐]아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0096] (3-([4-(tert-부틸술포닐)페닐]아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0097] N-tert-부틸-4-([2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)벤젠술포나미드;
- [0098] 3-[3-([4-([1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸]페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0099] 4-([1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]아미노)-N-에틸-N-메틸벤젠술포나미드;
- [0100] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-([4-(피페리딘-1-일)술포닐]페닐]아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0101] 4-([1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]아미노)-N-메틸-N-(1-메틸에틸)벤젠술포나미드;
- [0102] 4-([1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]아미노)-N-메틸벤젠술포나미드;
- [0103] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-([4-(피롤리딘-1-일)술포닐]페닐]아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0104] 4-([1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]아미노)-N,N-디에

틸벤젠술폰아미드;

- [0105] 3-시클로프로필-3-[3-((4-[(3,3-디메틸피페리딘-1-일)술폰닐]페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판나이트릴;
- [0106] 3-시클로프로필-3-[3-((4-[(3,3-디메틸피롤리딘-1-일)술폰닐]페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판나이트릴;
- [0107] 3-{3-[(2-tert-부틸-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-3-시클로프로필프로판나이트릴;
- [0108] 3-{3-[(2-시클로펜틸-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-3-시클로프로필프로판나이트릴;
- [0109] 3-{3-[(2-시클로헥실-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-3-시클로프로필프로판나이트릴;
- [0110] 3-시클로프로필-3-[3-((4-[(2,2-디메틸피페리딘-1-일)술폰닐]페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판나이트릴;
- [0111] tert-부틸 1-([4-([1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노]페닐)술폰닐}피페리딘-4-카르복실레이트;
- [0112] 3-시클로프로필-3-[3-[(4-[(3-히드록시피롤리딘-1-일)술폰닐]페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판나이트릴;
- [0113] tert-부틸 1-([4-([1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노]페닐)술폰닐]-D-프롤리네이트;
- [0114] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-[(4-[(3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)술폰닐]페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판나이트릴;
- [0115] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-[(4-[(2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)술폰닐]페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판나이트릴;
- [0116] tert-부틸-1-([4-([1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노]페닐)술폰닐}피롤리딘-3-카르복실레이트;
- [0117] 3-시클로프로필-3-[3-((4-[(2,2-디메틸피롤리딘-1-일)술폰닐]페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판나이트릴;
- [0118] 3-시클로프로필-3-[3-[(4-[(2-메틸피롤리딘-1-일)술폰닐]페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판나이트릴;
- [0119] 3-(3-([4-(아제티딘-1-일)술폰닐]페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판나이트릴;
- [0120] 3-시클로프로필-3-(3-([4-(모르폴린-4-일)술폰닐]페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판나이트릴;
- [0121] 3-시클로프로필-3-[3-((4-[(3,3-디메틸아제티딘-1-일)술폰닐]페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판나이트릴;
- [0122] 3-시클로프로필-3-[3-((4-[(3-메틸아제티딘-1-일)술폰닐]페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판나이트릴;
- [0123] 3-시클로프로필-3-[3-((4-[(2,2-디메틸아제티딘-1-일)술폰닐]페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판나이트릴;
- [0124] 3-시클로프로필-3-[3-((4-[(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)술폰닐]페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판나이트릴;
- [0125] 3-시클로프로필-3-[3-((4-[(3-히드록시아제티딘-1-일)술폰닐]페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,

3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;

- [0126] 3-시클로프로필-3-[3-({4-[(3,3-디메틸모르폴린-4-일)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0127] 3-시클로프로필-3-[3-({4-[(2,2-디메틸모르폴린-4-일)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0128] 3-시클로프로필-3-[3-({4-[(3-메틸모르폴린-4-일)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0129] 3-시클로프로필-3-[3-({4-[(3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0130] 3-시클로프로필-3-[3-({4-[헥사히드로시클로펜타[b][1,4]옥사진-4(4aH)-일)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0131] 3-시클로프로필-3-[3-({4-[(2,6-디메틸모르폴린-4-일)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0132] 3-시클로프로필-3-[3-({4-[(2-메틸모르폴린-4-일)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0133] 3-시클로프로필-3-[3-({4-[(2-메틸아제티딘-1-일)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0134] 3-시클로프로필-3-[3-({4-[(3-메톡시아제티딘-1-일)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0135] 3-시클로프로필-3-[3-({4-[(3-플루오로아제티딘-1-일)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0136] 3-시클로프로필-3-[3-({3-메틸-4-[2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-메틸에틸]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0137] 3-시클로프로필-3-[3-({4-[1-히드록시-1-(트리플루오로메틸)프로필]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0138] tert-부틸 2-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸페닐술포나미도)-2-메틸프로파노에이트;
- [0139] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((1-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)이소인돌린-5-일)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0140] 에틸 2-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-메틸페닐술포나미도)-2-메틸프로파노에이트;
- [0141] tert-부틸 2-(5-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-메틸프로파노에이트;
- [0142] 4-({1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)-N,N,2-트리메틸벤젠술포나미드;
- [0143] 3-시클로프로필-3-(3-({3-메틸-4-(피롤리딘-1-일)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0144] 3-시클로프로필-3-(3-({4-(5,5-디메틸-3-옥소-2-옥사비시클로[2.2.2]옥트-1-일)페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0145] 3-시클로프로필-3-[3-({4-[1-(디메틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸]-3-메틸페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0146] 3-시클로프로필-3-[3-({4-[(1-메틸시클로프로필)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-

c]피리딘-1-일]프로판니트릴;

- [0147] 3-[3-((4-[1-(tert-부틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸]페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0148] 3-시클로프로필-3-[4-옥소-3-((4-[2,2,2-트리플루오로-1-피롤리딘-1-일에틸]페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴;
- [0149] 3-시클로프로필-3-[4-옥소-3-((4-[2,2,2-트리플루오로-1-((1-메틸에틸)아미노)에틸]페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴;
- [0150] 3-[3-((4-[1-아제티딘-1-일-2,2,2-트리플루오로에틸]페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0151] 3-시클로프로필-3-[3-((4-[1-(에틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸]페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴;
- [0152] tert-부틸 4-(5-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)시클로헥산카르복실레이트;
- [0153] 2-(5-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-메틸프로판산;
- [0154] 에틸 3-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)페닐)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-2,2-디메틸부타노에이트;
- [0155] 이소프로필 3-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)페닐)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-2,2-디메틸부타노에이트;
- [0156] 3-시클로프로필-3-(3-(1-히드록시-2,2-디메틸-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴;
- [0157] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴;
- [0158] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-3-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴;
- [0159] 3-(3-((3-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0160] 3-(3-((3-클로로-4-(1-(2-시아노에틸)-1H-피라졸-3-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0161] 에틸 1-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-2-메틸페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트;
- [0162] 이소프로필 6-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)퀴놀린-2-카르복실레이트;
- [0163] 3-시클로프로필-3-(3-((2-메틸벤조[d]티아졸-6-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0164] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(옥사졸-2-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0165] 3-시클로프로필-3-(3-((3,3-디메틸-2-옥소인돌린-6-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0166] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

- [0167] 4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)벤조산;
- [0168] 4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸술포닐)벤즈아미드;
- [0169] 3-시클로프로필-3-(3-((2-모르폴리노퀴놀린-6-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0170] 3-시클로프로필-3-(3-((2-(2,5-디메틸모르폴리노)퀴놀린-6-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0171] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-1,1,1-트리플루오로-2-메톡시프로판-2-일)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0172] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(3-에틸모르폴린-4-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0173] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(3-이소프로필모르폴린-4-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0174] 3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(2-메틸-1-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)프로필)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0175] 3-(3-((2-벤질-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0176] 3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0177] 3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0178] 3-(3-((4-(시클로펜틸(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0179] 3-(3-((4-(1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0180] 3-(3-((2-시클로헥실-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0181] 3-시클로프로필-3-(3-((2-(1-메틸시클로헥실)-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0182] 3-시클로프로필-3-(3-((3-히드록시-2,2-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0183] 3-시클로프로필-3-(3-((3-히드록시-1,1-디옥시도-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로헥산]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0184] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0185] 3-(3-((4-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일술포닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0186] 3-시클로프로필-3-(3-((1,1-디옥시도-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로펜탄]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0187] 3-시클로프로필-3-(3-((1,1-디옥시도-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로헥산]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0188] 3-시클로프로필-3-(3-((2,2-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로

-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

- [0189] 3-시클로프로필-3-(3-((3-히드록시-2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0190] 3-시클로프로필-3-(3-((2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0191] 3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0192] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((1-옥소-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로헥실)이소인돌린-5-일)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0193] 3-시클로프로필-3-(3-((2-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0194] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(1-메틸-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0195] 4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,2-디메틸-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)벤즈아미드;
- [0196] 3-시클로프로필-3-(3-((3-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로-1-(이소프로필아미노)에틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0197] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(1-(에틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-플루오로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0198] 3-(3-((4-(1-(tert-부틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-플루오로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0199] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(2-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-일)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0200] 3-시클로프로필-3-(3-((2-히드록시-2-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0201] 3-시클로프로필-3-(3-((3-플루오로-4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0202] 3-(3-((3-클로로-4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0203] 3-시클로프로필-3-(3-((2-히드록시-2-메틸-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0204] 3-(3-((4-(1-(tert-부틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-클로로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0205] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(2-(트리플루오로메틸)피페리딘-2-일)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0206] 메틸-2-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)페닐)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0207] 3-시클로프로필-3-(3-((2-(4,4-디플루오로-1-메틸시클로헥실)-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0208] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-(피리딘-2-일)에틸)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0209] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-(피리딘-4-일)에틸)페닐)아미노)-4,5-디히

드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

- [0210] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-(2,2,2-트리플루오로-1-티오모르폴리노에틸)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0211] 4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,2-디메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;
- [0212] 4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-에틸-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;
- [0213] 4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드;
- [0214] 3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(티오모르폴린-4-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0215] 3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0216] 3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0217] 4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,2-디메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)벤즈아미드;
- [0218] 4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-에틸-N,2-디메틸벤즈아미드;
- [0219] 3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(모르폴린-4-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0220] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(3,3-디메틸피롤리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0221] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(3,3-디메틸아제티딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0222] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(2,2-디메틸모르폴린-4-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0223] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(2,5-디메틸피롤리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0224] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(3-플루오로피롤리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0225] 3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(2-메틸피페리딘-1-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0226] 3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(2-메틸피페리딘-1-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0227] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0228] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0229] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(4-메톡시피페리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0230] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(4-(2-히드록시프로판-2-일)피페리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디

히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;

- [0231] 4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(3-히드록시-3-메틸부틸)-N,2-디메틸벤즈아미드;
- [0232] 3-(3-((4-(아제판-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0233] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(3-플루오로아제티딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0234] 3-시클로프로필-3-(3-((4-(3-메톡시아제티딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0235] 3-(3-((4-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0236] 4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-시클로헥실-N,2-디메틸벤즈아미드;
- [0237] tert-부틸 (1-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-2-메틸벤조일)피페리딘-4-일)(메틸)카바메이트;
- [0238] 3-(3-((4-플루오로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;
- [0239] 3-[4-옥소-3-({4-[(2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-메틸에틸)페닐]아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴];
- [0240] 3-(3-([1-히드록시-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일]아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;
- [0241] 3-{3-[(1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티오펜-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;
- [0242] 4-({1-[2-시아노-1-메틸에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)벤조니트릴;
- [0243] 3-(4-옥소-3-({4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;
- [0244] 3-(3-({4-(메틸술포닐)페닐]아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;
- [0245] 3-{4-옥소-3-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;
- [0246] 3-{3-[(2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;
- [0247] 3-{3-[(2-플루오로피리딘-4-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;
- [0248] 3-{4-옥소-3-[(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;
- [0249] 3-[3-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]부탄니트릴;
- [0250] 3-[3-(1,3-벤조디옥솔-5-일아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]부탄니트릴;
- [0251] 3-[4-옥소-3-(퀴놀린-6-일아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]부탄니트릴;
- [0252] 3-(3-({3-플루오로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;
- [0253] 3-[4-옥소-3-(퀴녹살린-6-일아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]부탄니트릴;
- [0254] 3-{3-[(4-클로로페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;
- [0255] N-tert-부틸-4-({1-[2-시아노-1-메틸에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)벤젠술포나미드;

- [0256] 3-{3-[(2-tert-부틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;
- [0257] 메틸 3-((4-(아제티딘-1-일술포닐)페닐)아미노)-1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-카르복실레이트;
- [0258] 3-(3-((4-(아제티딘-1-일술포닐)페닐)아미노)-7-(히드록시메틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0259] 3-시클로프로필-3-(3-((1,1-디옥시도-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로헥산]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0260] 3-시클로프로필-3-(3-((1,1-디옥시도-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로펜탄]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴; 및
- [0261] 3-시클로프로필-3-(3-((2,3-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴.
- [0262] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 화학식 I의 화합물을 사용하여 JAK 매개 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 포괄한다.
- [0263] 본 발명은 달리 나타내지 않는 한 하기 정의를 사용하여 기재된다.
- [0264] 언급된 경우를 제외하고는 본원에 사용된 "알킬"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 (모든 이성질체 포함) 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 알킬 기에 대해 통상적으로 사용되는 약어가 명세서 전반에 걸쳐 사용되며, 예를 들어 메틸은 "Me" 또는 CH₃에 의해 나타내어질 수 있고, 에틸은 "Et" 또는 CH₂CH₃에 의해 나타내어질 수 있고, 프로필은 "Pr" 또는 CH₂CH₂CH₃에 의해 나타내어질 수 있고, 부틸은 "Bu" 또는 CH₂CH₂CH₂CH₃에 의해 나타내어질 수 있는 등이다. 예를 들어, "C₁₋₆ 알킬" (또는 "C₁-C₆ 알킬")은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지쇄 알킬 기 (모든 이성질체 포함)를 의미한다. C₁₋₆ 알킬은 모든 헥실 알킬 및 펜틸 알킬 이성질체 뿐만 아니라 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 포함한다. "C₁₋₄ 알킬"은 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 의미한다.
- [0265] 용어 "알킬렌"은 명시된 개수의 탄소를 가지며 2개의 말단 쇄 부착을 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 (모든 이성질체 포함) 둘 다를 지칭한다. 예를 위해, 용어 "비치환된 A-C₄알킬렌-B"는 A-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-B를 나타낸다.
- [0266] 용어 "알콕시"는 산소 가교를 통해 부착된, 지정된 개수의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 기를 나타낸다.
- [0267] "아실"은 -C(O)R 라디칼을 의미하며, 여기서 R은 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 헤테로아릴 등이다.
- [0268] "아실아미노"는 -NRR' 라디칼을 의미하며, 여기서 R은 H, OH 또는 알콕시이고, R'는 본원에 정의된 바와 같은 아실이다.
- [0269] 용어 "알킬"은 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는, 직쇄형 또는 분지형일 수 있는 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 기의 비제한적 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, s- 및 t-부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함한다.
- [0270] 용어 "헤테로알킬"은 탄소 원자 중 1, 2 또는 3개가 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0271] "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 직쇄형 또는 분지형일 수 있으며 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 바람직하게는, 알케닐은 1개의 탄소 대 탄소 이중 결합을 함유하고, 4개 이하의 비방향족 탄소-탄소 이중 결합이 존재할 수 있다. 알케닐 기의 예는 에테닐, 프로페닐, n-부테닐, 2-메틸-1-부테닐, 3-메틸부트-2-에닐, n-펜테닐, 옥테닐 및 데세닐을 포함한다.
- [0272] "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고 직쇄형 또는 분지형일 수 있으며 지정된 개수의 탄소 원자를 갖는 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 적합한 알키닐 기의 비제한적 예는 에티닐, 프로피닐, 2-부티닐



및 3-메틸부티닐을 포함한다.

[0273] "알콕시"는 알킬-O- 기를 지칭하며, 여기서 알킬 기는 상기 기재된 바와 같다. C₁₋₆알콕시는 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 등을 포함한다.

[0274] "알콕시알킬"은 1개 이상 (특히 1 내지 3개)의 수소 원자가 알콕시 기에 의해 대체된, 상기 기재된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 예는 CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃ 및 CH(OCH₃)CH₃를 포함한다.

[0275] "아미노알킬"은 1개의 수소 원자가 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노 기에 의해 대체된, 상기 기재된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 예는 CH₂NH₂, CH₂CH₂NHCH₃ 및 CH(N(CH₃)₂)CH₃를 포함한다.

[0276] "C₀₋₆ 알킬렌"과 같은 표현에서 사용된 용어 "C₀"은 직접 공유 결합을 의미하거나; 또는 상기 용어가 치환기의 말단에 나타나는 경우에 C₀₋₆ 알킬은 수소 또는 C₁₋₆알킬을 의미한다. 유사하게, 기 내의 특정 개수의 원자의 존재를 규정하는 정수가 0인 경우에, 이는 그에 인접한 원자가 결합에 의해 직접적으로 연결되는 것을 의미한다.

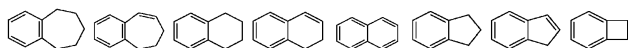
예를 들어, s가 0, 1 또는 2의 정수인 구조  에서, s가 0인 경우에 상기 구조는  이다.

[0277] 용어 "C₃₋₈ 시클로알킬" (또는 "C₃-C₈ 시클로알킬")은 총 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알칸의 시클릭 고리 (즉 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸)를 의미한다. 용어 "C₃₋₇ 시클로알킬", "C₃₋₆ 시클로알킬", "C₅₋₇ 시클로알킬" 등도 유사한 의미를 갖는다.

[0278] 용어 "할로젠" (또는 "할로")은 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘을 지칭한다 (대안적으로 플루오로 (F), 클로로 (Cl), 브로모 (Br) 및 아이오도 (I)로서 지칭됨).

[0279] 용어 "아릴"은 다중 고리계 내의 개별 카르보시클릭 고리가 단일 결합을 통해 서로에 융합되거나 부착된 방향족 모노- 및 폴리-카르보시클릭 고리계를 지칭한다. 적합한 아릴 기는 페닐, 나프틸, 2,3-디히드로-1H-인데닐 및 비페닐을 포함한다.

[0280] 본원에 사용된 용어 "카르보사이클" (및 그의 변형, 예컨대 "카르보시클릭" 또는 "카르보시클릴")은, 달리 나타내지 않는 한, (i) C₃ 내지 C₈ 모노시클릭 포화 또는 불포화 고리, 또는 (ii) C₇ 내지 C₁₂ 비시클릭 포화 또는 불포화 고리계를 지칭한다. (ii) 내의 각각의 고리는 다른 고리와 독립적이거나, 또는 다른 고리에 융합되며, 각각의 고리는 포화 또는 불포화된다. 카르보사이클은 임의의 탄소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착되어 안정한 화합물을 생성할 수 있다. 융합된 비시클릭 카르보사이클은 카르보사이클의 하위세트이며; 즉 용어 "융합된 비시클릭 카르보사이클"은 일반적으로 각각의 고리가 포화 또는 불포화되고 2개의 인접한 탄소 원자가 고리계 내의 각각의 고리에 의해 공유되는 C₇ 내지 C₁₀ 비시클릭 고리계를 지칭한다. 1개의 고리가 포화되고, 다른 것이 포화된 것인 융합된 비시클릭 카르보사이클은 포화 비시클릭 고리계이다. 1개의 고리가 벤젠이고, 다른 것이 포화된 것인 융합된 비시클릭 카르보사이클은 불포화 비시클릭 고리계이다. 1개의 고리가 벤젠이고, 다른 것은 불포화된 것인 융합된 비시클릭 카르보사이클은 불포화 고리계이다. 포화 카르보시클릭 고리는 또한 시클로알킬 고리, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸 등으로 지칭된다. 달리 나타내지 않는 한, 카르보사이클은 비치환되거나, 또는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 알키닐, 아릴, 할로젠, NH₂ 또는 OH로 치환된다. 융합된 비시클릭 불포화 카르보사이클의 하위세트는 1개의 고리가 벤젠 고리이고 다른 고리가 포화 또는 불포화된 것인 비시클릭 카르보사이클이며, 임의의 탄소 원자를 통해 부착되어 안정한 화합물을 생성한다. 이 하위세트의 대표적인 예는 다음을 포함한다:



[0281]

[0282] "시아노알킬"은 1개의 수소 원자가 시아노 기에 의해 대체된, 상기 기재된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 예는 CH₂CN, CH₂CH₂CN 및 CH(CN)CH₃를 포함한다.

[0283] "시클로알킬"은 3 내지 12개의 고리 탄소 원자를 갖는 카르보시클릭 고리계를 의미하고; 상기 고리계는 (a) 벤젠 또는 부분 불포화 카르보사이클에 임의로 융합된 모노시클릭 포화 카르보사이클, 또는 (b) 비시클릭 포화 카르보사이클일 수 있다. 비시클릭계의 경우, (a) 또는 (b) 내에서, 고리는 2개의 인접한 고리 탄소 원자를 가로질러 융합되거나 (예를 들어, 데칼린), 1개의 고리 탄소 원자에서 융합되거나 (예를 들어, 스피로[2.2]펜탄),

또는 가교된 기 (예를 들어, 노르보르난)이다. 상기 의미 내의 추가의 예는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 피히드로인단, 테칼린, 스피로[4.5]데칸, 비시클로[2.2.2]옥탄 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0284] "할로알킬"은 1개 이상 (특히 1 내지 5개)의 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된, 많게는 모든 수소 원자가 할로기로 완전히 치환된 상기 기재된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. C₁₋₆할로알킬은, 예를 들어 -CF₃, -CF₂CF₃, CHFCH₃ 등을 포함한다.





[0285] "헤테로사이클", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"은 1개 이상의 고리가 비-방향족 (포화 또는 부분 불포화)이고 O, S 및 N으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 또는 비시클릭 3-12원 고리계를 나타낸다. 비시클릭 고리계에서, 제2 고리는 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 포화, 부분 불포화 또는 방향족 카르보사이클일 수 있고, 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점(들)은 어느 한 고리 상에 있을 수 있다. 비시클릭 계의 경우, 고리는 2개의 인접한 고리 원자를 가로질러 융합될 수 있거나 (예를 들어, 퀴놀린), 1개의 고리 탄소 원자에서 융합될 수 있거나 (예를 들어, 아자스피로[3.3]데칸), 가교된 기 (예를 들어 2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄)이다. 따라서, "헤테로시클릴"은 헤테로아릴 뿐만 아니라 그의 디히드로 및 테트라히드로 유사체를 포함한다. 헤테로시클릴 치환기의 부착은 탄소 원자를 통해 또는 헤테로원자를 통해 발생할 수 있다.

[0286] 헤테로사이클 (헤테로시클릴)의 예는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 디히드로이미다졸릴, 디히드로인돌릴, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 벤조-1,4-디옥사닐, 벤조이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜닐, 벤조사졸릴, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 신놀리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 인돌라지닐, 인다졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 나프트피리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸린, 이속사졸린, 옥세타닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라다지닐, 피리도피리디닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미딜, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 테트라졸로피리디닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 아제티디닐, 아지리디닐, 1,4-디옥사닐, 헥사히드로아제피닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오 모르폴리닐, 디히드로벤조이미다졸릴, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티오펜닐, 디히드로벤조사졸릴, 디히드로푸라닐, 디히드로이미다졸릴, 디히드로인돌릴, 디히드로이소옥사졸릴, 디히드로이소티아졸릴, 디히드로옥사디아졸릴, 디히드로옥사졸릴, 디히드로피라지닐, 디히드로피라졸릴, 디히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐, 디히드로피롤릴, 디히드로퀴놀리닐, 디히드로테트라졸릴, 디히드로티아디아졸릴, 디히드로티아졸릴, 디히드로티에닐, 디히드로트리아졸릴, 디히드로아제티디닐, 메틸렌디옥시벤조일, 테트라히드로푸라닐, 및 테트라히드로티에닐, 및 그의 N-옥시드를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0287] 포화 헤테로시클릭은 헤테로사이클의 하위세트를 형성하며; 즉 용어 "포화 헤테로시클릭 및 (C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬"은 일반적으로 전체 고리계 (모노- 또는 폴리-시클릭 여부에 관계없이)가 포화된 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클을 지칭한다. 용어 "포화 헤테로시클릭 고리"는 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자로 이루어진 4- 내지 8-원 포화 모노시클릭 고리 또는 안정한 7- 내지 12-원 비시클릭 고리계를 지칭한다. 대표적인 예는 피페리디닐, 피페라지닐, 아제파닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 2-옥사비시클로[2.2.2]옥틸, 8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄, 티오 모르폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐 및 테트라히드로푸릴 (또는 테트라히드로푸라닐)을 포함한다.

[0288] 헤테로방향족은 헤테로사이클의 또 다른 하위세트를 형성하며; 즉 용어 "헤테로방향족" (대안적으로 "헤테로아릴")은 일반적으로 전체 고리계 (모노- 또는 폴리-시클릭 여부에 관계없이)가 방향족 고리계인 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클을 지칭한다. 용어 "헤테로방향족 고리"는 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자로 이루어진 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 고리 또는 7- 내지 12-원 비시클릭을 지칭한다. 비시클릭 헤테로아릴의 경우, 고리 중 1개만이 헤테로방향족일 필요가 있고, 제2 고리는 헤테로방향족 또는 방향족, 포화 또는 부분 불포화 카르보사이클일 수 있고, 분자의 나머지 부분에 대한 부착 지점(들)은 어느 한 고리 상에 있을 수 있다. 적어도 1개의 질소 원자를 함유하는 치환된 헤테로아릴 고리 (예를 들어, 피리딘)의 경우에, 이러한 치환은 N-옥시드 형성을 유도하는 것일 수 있다. 헤테로아릴의 예는 푸라닐, 티에닐 (또는 티오펜닐), 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 나프트리디닐, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 벤조이미다졸, 벤조피라졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐,

인다졸릴, 퓨리닐, 퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀리닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 5,6-디히드로피롤로[1,2-b]피라졸릴, 피롤로[3,2-c]피리디닐, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 티에노[2,3-b]피롤릴, 푸로피리딘 및 티에노피리딘을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0289] 비시클릭 헤테로사이클의 대표적인 예는 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조-1,4-디옥시닐 (즉 ) , 이미다조(2,1-b)(1,3)티아졸 (즉 ) , 및 벤조-1,3-디옥솔릴 (즉 ) 을 포함한다. 본원의 특정 문맥에서,  는 대안적으로 치환기로서 2개의 인접한 탄소 원자에 부착된 메틸렌디옥시를 갖는 페닐로서 지칭된다.

[0290] 치환된 헤테로아릴의 비제한적 예는 이소인돌리논, 이소인돌린-1-온, 2,3-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4(5H)-온, 2,3,4,5-테트라히드로벤조[d]이소티아졸 1,1-디옥시드 및 2,3,4,5-테트라히드로벤조[b]티오펜 1,1-디옥시드를 포함한다.

[0291] "히드록시알킬"은 1개 이상 (특히 1 내지 3개)의 수소 원자가 히드록시 기에 의해 대체된, 상기 기재된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 예는 CH_2OH , CH_2CHOH 및 CHOHCH_3 를 포함한다.

[0292] "알킬렌", "알케닐렌", "알키닐렌", "시클로알킬렌", "아릴렌", "헤테로아릴렌" 및 "헤테로시클릴렌"은 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기 (이들 각각은 상기 정의된 바와 같음)로부터 1개의 수소 원자의 제거에 의해 수득된 2가 라디칼을 지칭한다.

[0293] 달리 명백하게 언급되지 않는 한, "불포화" 고리는 부분 또는 완전 불포화 고리이다. 예를 들어, "불포화 모노시클릭 C_6 카르보사이클"은 시클로헥센, 시클로헥사디엔 및 벤젠을 지칭한다.

[0294] 달리 명백하게 언급되지 않는 한, 본원에 언급된 모든 범위는 포괄적이다. 예를 들어, "1 내지 4개의 헤테로원자"를 함유하는 것으로 기재된 헤테로사이클은 헤테로사이클이 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있다는 것을 의미한다.

[0295] 임의의 가변기가 본 발명의 화합물을 도시하고 기재하는 임의의 구성성분 또는 임의의 화학식에서 1회 초과 존재하는 경우에, 각각의 경우에 대한 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0296] 용어 "술포모일"은 술포미드로부터 유도된 라디칼, 예컨대 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 및 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{RR}^1)$ 을 나타내기 위한 접미어이다.

[0297] 용어 "치환된" (예를 들어, "1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 아릴"에서와 같이)은 단일 및 다중 치환 (동일한 부위에서의 다중 치환 포함)이 화학적으로 허용되는 정도까지의, 지명된 치환기에 의한 일치환 및 다치환을 포함한다.

[0298] 용어 "옥시"는 산소 (O) 원자를 의미한다. 용어 "티오"는 황 (S) 원자를 의미한다. 용어 "옥소"는 " $=\text{O}$ "를 의미한다. 용어 "카르보닐"은 " $\text{C}=\text{O}$ "를 의미한다.

[0299] 임의의 가변기 (예를 들어, R^2 , R^3 등)가 임의의 치환기에서 또는 화학식 I에서 1회 초과 존재하는 경우에, 각각의 경우에 대한 그의 정의는 다른 모든 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0300] 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된 표준 명명법 하에서는, 지정된 측쇄의 말단 부분을 먼저 기재하고, 이어서 부작 지점을 향해 인접한 관능기를 기재한다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬카르보닐아미노 C_{1-6} 알킬 치환기는 $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}-\text{HN}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$ 과 등가이다.

[0301] 본 발명의 화합물을 선택하는데 있어서, 통상의 기술자는 다양한 치환기, 즉 R^1 , R^2 , R^3 등이 널리 공지된 화학 구조 연결성의 원리에 따라 선택되어야 함을 인지할 것이다.

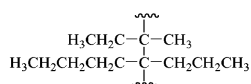
[0302] 치환기로부터 고리게 안으로 그려진 선은 나타난 결합이 치환가능한 고리 원자 중 임의의 것에 부착될 수 있다

는 것을 나타낸다. 고리계가 폴리시클릭인 경우, 결합은 단지 근위 고리 상의 적합한 탄소 원자 중 임의의 것에 부착되는 것으로 의도된다.

[0303] 본 발명의 화합물에 대한 치환기 및 치환 패턴은 통상의 기술자에 의해 선택되어, 화학적으로 안정하고, 용이하게 이용가능한 출발 물질로부터 관련 기술분야에 공지된 기술 뿐만 아니라 하기 제시된 방법에 의해 용이하게 합성될 수 있는 화합물을 제공할 수 있는 것으로 이해된다. 치환기가 그 자체로 하나 초과로 기로 치환되는 경우, 안정한 구조가 생성되는 한, 다수의 기가 동일한 탄소 상에 또는 상이한 탄소 상에 존재할 수 있는 것으로 이해된다. 어구 "1개 이상의 치환기로 임의로 치환된"은 어구 "적어도 1개의 치환기로 임의로 치환된"과 동등한 것으로 받아들여져야 하고, 이러한 경우에 한 실시양태는 0 내지 3개의 치환기를 가질 것이다.

[0304] 메틸 기로 종결되는 치환기를 갖는 화합물의 구조적 표현은 문자 "CH₃", 예를 들어 "-CH₃"를 사용하거나 또는 메틸 기의 존재를 나타내는 직선, 예를 들어 "—"을 사용하여 말단 메틸 기를 나타낼 수 있으며, 즉 " ξ —CH₃" 및 " ξ —"은 동등한 의미를 갖는다.

[0305] 반복 용어를 갖는 용어를 함유하는 가변기 정의, 예를 들어 (CRⁱR^j)_r (여기서, r은 정수 2이고, Rⁱ는 정의된 변수이고, R^j는 정의된 변수임)에 대하여, Rⁱ의 값은 이것이 존재하는 각각의 경우에 상이할 수 있고, R^j의 값은 이것이 존재하는 각각의 경우에 상이할 수 있다. 예를 들어, Rⁱ 및 R^j가 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 경우에, (CRⁱR^j)₂는



[0306]
[0307] 일 수 있다.

[0308] "환자"는 인간 및 동물 둘 다를 포함한다.

[0309] "포유동물"은 인간 및 다른 포유동물을 의미한다.

[0310] "치료 유효량"은 연구자, 의사, 의사 또는 다른 임상가가 목적으로 하는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 일으키는 약물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다.

[0311] 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애와 연관된 징후 및 증상을 완화, 개선, 경감 또는 다르게는 감소시키는 것을 포함한다.

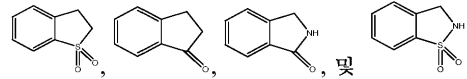
[0312] 제약 조성물에서와 같은 용어 "조성물"은 활성 성분(들), 및 담체를 구성하는 불활성 성분(들) (제약상 허용되는 부형제)을 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 성분 중 임의의 2종 이상의 조합, 복합 또는 응집으로부터, 또는 성분 중 1종 이상의 해리로부터, 또는 성분 중 1종 이상의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포괄하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 혼합함으로써 제조된 임의의 조성물을 포괄한다.

[0313] 용어 "임의로 치환된"은 "비치환 또는 치환된"을 의미하고, 따라서 본원에 기재된 일반적 구조 화학식은 명시된 임의의 치환기를 함유하는 화합물, 뿐만 아니라 임의의 치환기를 함유하지 않는 화합물을 포괄한다.

[0314] 각각의 가변기는 일반적 구조 화학식 정의 내에서 존재할 때마다 독립적으로 정의된다. 예를 들어, 아릴/헤테로아릴에 대해 1개 초과로 치환기가 존재하는 경우, 각각의 치환기는 각각의 경우에 독립적으로 선택되고, 각각의 치환기는 다른 것(들)과 동일하거나 상이할 수 있다. 또 다른 예로서, 기 -(CR³R³)₂-에 대해, 각 경우의 2개의 R³ 기는 동일하거나 상이할 수 있다. 명백하게 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된, 본 발명의 구체적 화합물 또는 본 발명의 화합물의 화학식에 대한 각각의 언급은 상기 화합물(들) 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 것으로 의도된다.

[0315] 본 발명의 한 실시양태에서, A는 페닐, 피리디닐, 2,3-디히드로벤조[d]티아졸릴, 디히드로이소인돌릴, 디히드로벤즈이소티아졸릴, 디히드로인데닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 2,3-디히드로-1H-인데닐, 디히드로벤조푸라닐, 1-옥소-2,3-디히드로-1H-인데닐, 벤조[d]디옥솔릴, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 벤조티오펜, 1,3-벤조[d]디옥솔릴,

이소인돌릴, 이소인돌리닐, 디히드로[b]티오펜, 및

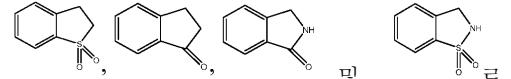


로부터

선택된다.

[0316]

본 발명의 한 실시양태에서, A는 페닐, 피리디닐, 2,3-디히드로벤조[d]티아졸릴, 디히드로인데닐, 디히드로벤조푸라닐, 2,3-디히드로-1H-인데닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 벤조[d]디옥솔릴, 1,3-벤조[d]디옥솔릴, 퀴놀리닐,



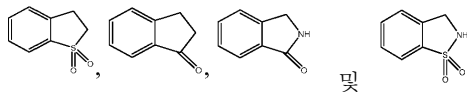
퀴녹살리닐, 벤조티오펜, 이소인돌리닐, 디히드로[b]티오펜, 및

로부터

부터 선택된다.

[0317]

본 발명의 또 다른 실시양태에서, A는 페닐, 피리디닐, 2,3-디히드로벤조[d]티아졸릴, 2,3-디히드로-1H-인데닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 1,3-벤조[d]디옥솔릴, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 이소인돌리닐,



및

로부터 선택된다.

[0318]

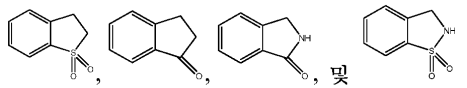
본 발명의 한 변형에서, A는 페닐 및 2,3-디히드로-1H-인데닐로부터 선택된다. 이러한 실시양태의 변형에서, A는 페닐이다.

[0319]

또 다른 실시양태에서, A는 퀴놀리닐, 피리디닐, 및 퀴녹살리닐로부터 선택된다.

[0320]

또 다른 실시양태에서, A는 2,3-디히드로벤조[d]티아졸릴, 1,3-벤조[d]디옥솔릴, 및 2,3-디히드로벤조푸라닐로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, A는 이소인돌리닐,



로부터 선택된다.

[0321]

본 발명의 한 실시양태에서, m은 1, 2, 3, 또는 4이다. 또 다른 실시양태에서, m은 1, 2, 또는 3이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, m은 0이다.

[0322]

본 발명의 한 실시양태에서, R^2 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 및 tert-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 는 1, 2, 또는 3개의 R^5 치환기에 의해 임의로, 독립적으로 치환된다. 이러한 실시양태의 변형에서, R^2 는 수소이다.

[0323]

본 발명의 한 실시양태에서, R^3 은 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 및 tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸로부터 선택되며, 여기서 R^3 은 1, 2, 또는 3개의 R^5 치환기에 의해 임의로 치환된다. 이러한 실시양태의 변형에서, R^3 은 메틸 또는 시클로프로필이며, 여기서 R^3 은 1, 2, 또는 3개의 R^5 치환기에 의해 임의로 치환된다. 이러한 실시양태의 또 다른 변형에서, R^3 은 수소, 메틸, 시클로부틸, 또는 시클로프로필이며, 여기서 R^3 은 1, 2, 또는 3개의 R^5 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0324]

본 발명의 한 실시양태에서, R^5 는 히드록시, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 알콕시, $(C_{1-6}$ 알킬)OH, 할로젠, $-CO_2H$, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, NH_2 , 트리플루오로에틸, 옥소 ($O=$), $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, 및 $-SO_2CF_3$ 로부터 독립적으로 선택된다. 이러한 실시양태의 변형에서, R^5 는 (C_{1-6}) 알킬, 및 할로젠, 예컨대 예를 들어, 메틸 및 플루오로로부터 독립적으로 선택된다.

[0325]

본 발명의 한 실시양태에서, R^1 은 할로젠, 옥소 ($=O$), C_{1-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, 아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, C_{3-12} 시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, 헤테로아릴 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, (C_{3-12}) 헤테로시클로알킬 C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}C_{0-10}$ 알킬, C_{0-10} 알킬(옥시) $_{0-1}$ (카르보닐) $_{0-1}$ 아미노 C_{0-10} 알킬, (C_{1-10}) 헤테로알킬

(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₂ 시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬, 아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬, 헤테로아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬, (C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬, C₀₋₁₀ 알킬아미노 (카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, (C₁₋₁₀)헤테로알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₂ 시클로알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, 아릴 C₀₋₁₀ 알킬아미노아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, 헤테로아릴 C₀₋₁₀ 알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, (C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, C₀₋₁₀ 알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 헤테로알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, (C₃₋₁₂)시클로알킬C₀₋₁₀ 알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, (C₃₋₁₂)시클로헤테로알킬C₀₋₁₀알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, 헤테로아릴C₀₋₁₀ 알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, 아릴C₀₋₁₀ 알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 헤테로알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, (C₃₋₁₂)시클로알킬C₀₋₁₀ 알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, (C₃₋₁₂)시클로헤테로알킬C₀₋₁₀알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, 헤테로아릴C₀₋₁₀ 알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, 아릴C₀₋₁₀ 알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, (C₀₋₁₀ 알킬)₁₋₂ 아미노, -(C₀₋₁₀ 알킬)CO₂H, -SO₂N(C₁₋₁₀ 알킬)₂, 히드록시, -(C₁₋₁₀ 알킬)OH, 시아노, 및 C₁₋₆할로알킬로부터 선택되며; 여기서 R¹은 1, 2, 3, 또는 4개의 R⁴ 치환기로 독립적으로 임의로 치환되고, 여기서 2개의 R¹은 이들이 부착되어 있는 고리 원자와 함께 임의로 연결되어 3 내지 6원 고리를 형성할 수 있다.

[0326]

본 발명의 한 실시양태에서, R¹은 할로젠, 옥소 (=O), C₁₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 헤테로알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, 아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₂ 시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, 헤테로아릴 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, (C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₂ 시클로알킬 C₀₋₁₀ 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁아미노C₀₋₁₀ 알킬, C₀₋₁₀ 알킬아미노(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, (C₁₋₁₀)헤테로알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, (C₃₋₁₂)헤테로시클로알킬아미노(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀ 알킬, C₀₋₁₀ 알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 헤테로알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, (C₃₋₁₂)시클로알킬C₀₋₁₀알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, (C₃₋₁₂)시클로헤테로알킬C₀₋₁₀알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, (C₃₋₁₂)시클로헤테로알킬C₀₋₁₀알킬술포닐C₀₋₁₀ 알킬, (C₀₋₁₀ 알킬)₁₋₂ 아미노, -(C₀₋₁₀ 알킬)CO₂H, -SO₂N(C₁₋₁₀ 알킬)₂, 히드록시, -(C₁₋₁₀ 알킬)OH, 시아노, 및 C₁₋₆할로알킬로부터 선택되며; 여기서 R¹은 1, 2, 3, 또는 4개의 R⁴ 치환기로 독립적으로 임의로 치환되고, 여기서 2개의 R¹은 이들이 부착되어 있는 고리 원자와 함께 임의로 연결되어 3 내지 6원 고리를 형성할 수 있다.

[0327]

본 발명의 한 실시양태에서, R¹은 tert-부틸술포닐, tert-부틸술포닐, 아미노, 플루오로, 메틸술포닐, 디메틸술포닐, tert-부틸옥시카르보닐(메틸에틸), 디에틸술포닐, 에틸술포닐, 피롤리딘술포닐, (메틸에틸)술포닐, 메틸, tert-부틸아미노메틸, 메틸아미노카르보닐, 에틸, 프로필, 피페리딘술포닐, 티오모르폴리닐카르보닐, 티오모르폴리닐메틸, 피페라지닐카르보닐, 피롤리딘카르보닐, 피페리딘카르보닐, 에틸아미노카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 아제티딘카르보닐, tert-부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 벤질, 옥소, 히드록시메틸, 트리아졸릴(2-메틸프로필), 8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥타닐카르보닐, 에틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐(디메틸에트-2일), 히드록시, 트리플루오로메틸, 아제티딘술포닐, 시클로프로필술포닐, 클로로, 메틸아미노메틸, 피롤리딘메틸, 시클로프로필, 피라졸릴, 모르폴리닐술포닐, 이소프로필아미노메틸, 이소프로필옥시카르보닐, 피롤리딘, 아자스피로[3.3]헵틸술포닐, 피페라지닐, 메틸술포닐, 이소프로필술포닐, 이소프로필술포닐, tert-부틸술포닐, tert-부틸옥시카르보닐, 헥사히드로시클로펜타[b][1,4]옥사진-4(4aH)-일술포닐, 2-옥사비시클로[2.2.2]옥탈, 아제티딘메틸, 메톡시메틸, 메틸아미노, 트리아졸릴메틸, 아미노메틸, 아자스피로[3.3]헵틸카르보닐, 테트라히드로푸라닐, 아제티딘카르보닐, 옥사졸릴, 카르복시, 에틸아미노메틸, 피페리딘아미노카르보닐, 이소펜틸아미노카르보닐, 아제파닐카르보닐, 아미노카르보닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 테트라히드로피라닐, 이소프로필, 술포닐, 시아노, 이소프로필아미노메틸, 에틸아미노메틸, 테트라히드로피라닐아미노카르보닐, 트리플루오로이소프로필, 피리딘메틸, 2,2,2-트리플루오로(메틸)에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 트리플루오로에틸아미노카르보닐, tert-부틸아미노메틸, 시클로헥실아미노카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐(디메틸에트-2일)로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R¹은 1, 2, 3, 또는 4개의 R⁴ 치환기로 독립적으로 임의로 치환되고, 여기서 2개의 R¹은 이들이 부착되어 있는 고리 원자와 함께 임의로 연결되어 3 내지 6원 고리를

형성할 수 있다.

- [0328] 본 발명의 한 실시양태에서, R^4 는 히드록시, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 알콕시, (C_{1-10}) 알킬OH, 할로젠, $-(C_{1-10})$ 알킬OH, $-(C_{0-10})$ 알킬CO₂H, -CO₂H, C_{1-10} 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀알킬, $-(C_{0-6})$ 알킬CN, $-C_{0-10}$ 알킬 O(C=O)C₁₋₆알킬, NO₂, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, -N-C(O)O(C₀₋₆)알킬, -N(R^b)-C(O)O(C₀₋₆)알킬, C_{1-10} 알킬술포닐, 옥소 (O=), 아미노술포닐, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₁₀알킬), -SO₂N(C₁₋₁₀알킬)₂, -SO₂C₁₋₆알킬, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, $-C_{1-10}$ 알킬술포닐, -O₍₀₋₁₎(C₁₋₁₀)할로알킬, 아미노(C₁₋₆알킬)₀₋₂, C₃₋₁₂시클로알킬, (C₃₋₁₂)시클로헥테로알킬, 및 NH₂로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^b는 C₁₋₁₀알킬이다.
- [0329] 이러한 실시양태의 변형에서, R^4 는 히드록시, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 알콕시, (C_{1-10}) 알킬OH, 할로젠, $-(C_{1-10})$ 알킬OH, $-(C_{0-10})$ 알킬CO₂H, -CO₂H, C_{1-10} 알킬(옥시)₀₋₁(카르보닐)₀₋₁C₀₋₁₀알킬, $-(C_{0-6})$ 알킬CN, $-C_{0-10}$ 알킬 O(C=O)C₁₋₆알킬, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, -N-C(O)O(C₀₋₆)알킬, -N(R^b)-C(O)O(C₀₋₆)알킬, C_{1-10} 알킬술포닐, 옥소 (O=), 아미노술포닐, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₁₀알킬), -SO₂N(C₁₋₁₀알킬)₂, -SO₂C₁₋₆알킬, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, $-C_{1-10}$ 알킬술포닐, -O₍₀₋₁₎(C₁₋₁₀)할로알킬, 아미노(C₁₋₆알킬)₀₋₂, C₃₋₁₂시클로알킬, (C₃₋₁₂)시클로헥테로알킬, 및 NH₂로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^b는 C₁₋₁₀알킬이다.
- [0330] 한 실시양태에서, R^4 는 트리플루오로메틸, tert-부틸옥시카르보닐이소프로필, 에틸옥시카르보닐이소프로필, 플루오로, 히드록시, 메틸, 에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 디메틸아미노, tert-부틸옥시카르보닐, 카르복시이소프로필, 아미노, 시클로펜틸, 메톡시에틸, 시아노에틸, 에틸옥시카르보닐, 옥소, 메톡시, 히드록시이소프로필, tert-부틸옥시카르보닐(메틸)아미노, 메틸술포닐, 이소프로필, tert-부틸, tert-부틸아미노, 이소프로필옥시카르보닐, 이소프로필아미노, 메톡시카르보닐, 및 카르복시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0331] 본 발명의 한 실시양태는 하기 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 그의 입체이성질체를 포함한다:
- [0332] 4-((1-(1-시아노프로판-2-일)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠술포나미드;
- [0333] 4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠술포나미드;
- [0334] 3-시클로프로필-3-(3-[(4-플루오로페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0335] 3-시클로프로필-3-[4-옥소-3-({4-[2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-메틸에틸]페닐}아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0336] 3-시클로프로필-3-(3-{[1-히드록시-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일]아미노}-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0337] 3-시클로프로필-3-(3-[(1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티오펜-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0338] 3-{3-[(2-tert-부틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0339] 4-({1-[2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)벤조니트릴;
- [0340] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-({4-(트리플루오로메틸)페닐}아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0341] 3-시클로프로필-3-(3-{[4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴;
- [0342] 3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)

프로판니트릴;

- [0343] 3-시클로프로필-3-{3-[(2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0344] 3-시클로프로필-3-{3-[(2-플루오로피리딘-4-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0345] 3-시클로프로필-3-{4-옥소-3-[(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0346] 3-시클로프로필-3-{3-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0347] 3-[3-(1,3-벤조디옥솔-5-일아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0348] 3-시클로프로필-3-{4-옥소-3-(퀴놀린-6-일아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0349] 3-시클로프로필-3-{3-[[3-플루오로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0350] 3-시클로프로필-3-{4-옥소-3-(퀴녹살린-6-일아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0351] 3-{3-[(4-클로로페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0352] 시클로프로필-3-[3-({4-[(1-메틸에틸)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴;
- [0353] (3-[[4-(tert-부틸술포닐)페닐]아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴;
- [0354] N-tert-부틸-4-[(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]아미노}벤젠술포나미드;
- [0355] 3-(3-((4-플루오로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;
- [0356] 3-[4-옥소-3-({4-[2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-메틸에틸]페닐}아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]부탄니트릴;
- [0357] 3-(3-{[1-히드록시-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일]아미노}-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;
- [0358] 3-{3-[(1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티오펜-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;
- [0359] 3-{3-[(1,1-디옥시도-1-벤조티오펜-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;
- [0360] 4-({1-[2-시아노-1-메틸에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)벤조니트릴;
- [0361] 3-(4-옥소-3-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;
- [0362] 3-(3-[[4-(메틸술포닐)페닐]아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;
- [0363] 3-{4-옥소-3-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;
- [0364] 3-{3-[(2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;
- [0365] 3-{3-[(2-플루오로피리딘-4-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;
- [0366] 3-{4-옥소-3-[(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄

니트릴;

- [0367] 3-[3-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]부탄니트릴;
- [0368] 3-[3-(1,3-벤조디옥솔-5-일아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]부탄니트릴;
- [0369] 3-[4-옥소-3-(퀴놀린-6-일아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]부탄니트릴;
- [0370] 3-(3-([3-플루오로-4-(메틸술폰닐)페닐]아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴;
- [0371] 3-[4-옥소-3-(퀴놀살린-6-일아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]부탄니트릴;
- [0372] 3-{3-[(4-클로로페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴;
- [0373] N-tert-부틸-4-({1-[2-시아노-1-메틸에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)벤젠술폰아미드; 및
- [0374] 3-{3-[(2-tert-부틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴.
- [0375] 광학 이성질체 - 부분입체이성질체 - 기하 이성질체 - 호변이성질체
- [0376] 화학식 I의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 이에 따라 라세미체 및 라세미 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 개별 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 이러한 모든 이성질체 형태를, 단일 중 또는 이들의 혼합물로서 내포하도록 의도된다.
- [0377] 본원에 기재된 화합물 중 일부는 올레핀계 이중 결합을 함유하고, 달리 명시되지 않는 한, E 및 Z 기하 이성질체를 둘 다 포함하도록 의도된다.
- [0378] 본원에 기재된 일부 화합물은 다양한 수소 부착 지점을 가지면서 존재할 수 있고, 이는 호변이성질체로서 지칭된다. 이러한 예는 케토-에놀 호변이성질체로 공지된 케톤 및 그의 에놀 형태일 수 있다. 개별 호변이성질체 뿐만 아니라 그의 혼합물이 화학식 I의 화합물에 포괄된다.
- [0379] 본 발명의 구체적 실시양태는 본원의 실시예의 대상 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.
- [0380] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 라세미체 및 라세미 혼합물, 거울상이성질체 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 개별 부분입체이성질체를 비롯한 "입체이성질체"로서 존재할 수 있다. 분자 상의 다양한 치환기의 성질에 따라 추가의 비대칭 중심이 존재할 수 있다. 각각의 이러한 비대칭 중심은 2개의 광학 이성질체를 독립적으로 생성할 것이고, 혼합물로의 및 순수하거나 부분적으로 정제된 화합물로서의 모든 가능한 광학 이성질체 및 부분입체이성질체가 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명은 이들 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태를 내포하도록 의도된다. 키랄 탄소에 대한 결합이 본 발명의 화학식에서 직선으로 도시될 경우, 키랄 탄소의 (R) 및 (S) 배위 둘 다, 및 이에 따라 양쪽 거울상이성질체 및 그의 혼합물이 화학식 내에 포함되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 화학식 I은 특정 입체화학 없이 화합물 부류의 구조를 나타낸다. 본 발명의 화합물이 1개의 키랄 중심을 함유하는 경우, 용어 "입체이성질체"는 양쪽 거울상이성질체 및 거울상이성질체의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물로 지칭되는 특정 50:50 혼합물을 포함한다.
- [0381] 화학식 I의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있기 때문에, 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성질체 형태 뿐만 아니라 라세미 혼합물을 비롯한 그의 혼합물이 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명은 모든 기하 및 위치 이성질체를 포괄한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우에, 시스- 및 트랜스-형태 둘 다 뿐만 아니라 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포괄된다.
- [0382] 부분입체이성질체 혼합물은 그의 물리적 화학적 차이에 기반하여 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법, 예컨대 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 그의 개별 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 거울상이성질체 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔(Mosher) 산 클로라이드)과의 반응에 의해 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리하고, 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환 (예를 들어, 가수분해)시킴으로써

분리할 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물 중 일부는 회전장애이성질체 (예를 들어, 치환된 비아릴)일 수 있고, 본 발명의 일부로서 간주된다. 거울상이성질체는 또한 키랄 HPLC 칼럼의 사용에 의해 분리될 수 있다.

[0383] 또한, 화학식 I의 화합물이 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있는 것이 가능하고, 이러한 모든 형태는 본 발명의 범위 내에 포괄된다. 또한, 예를 들어 화합물의 모든 케토-에놀 및 이민-엔아민 형태는 본 발명에 포함된다.

[0384] 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 (예를 들어, 기하 이성질체, 광학 이성질체 등) (화합물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물 뿐만 아니라 전구약물의 염, 용매화물 및 에스테르의 입체이성질체 포함), 예컨대 거울상이성질체 형태 (이는 심지어 비대칭 탄소의 부재 하에도 존재할 수 있음), 회전이성질체 형태, 회전장애이성질체 및 부분입체이성질체 형태를 비롯한, 다양한 치환기 상의 비대칭 탄소에 의해 존재할 수 있는 입체이성질체가 본 발명의 범위 내에 고려되며, 마찬가지로 위치 이성질체 (예컨대 예를 들어, 4-피리딜 및 3-피리딜)가 고려된다. (예를 들어, 화학식 I의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우에, 시스- 및 트랜스-형태 둘 다 뿐만 아니라 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포괄된다. 또한, 예를 들어 화합물의 모든 케토-에놀 및 이민-엔아민 형태가 본 발명에 포함된다.) 본 발명의 화합물의 개별 입체이성질체는, 예를 들어 실질적으로 다른 이성질체가 없을 수 있거나, 또는 예를 들어 라세미체로서 또는 모든 다른 입체이성질체 또는 다른 선택된 입체이성질체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 키랄 중심은 IUPAC 1974 권고에 의해 정의된 바와 같이 S 또는 R 배위를 가질 수 있다. 용어 "염", "용매화물", "에스테르", "전구약물" 등의 사용은 본 발명의 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 위치 이성질체, 라세미체 또는 전구약물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물에 동등하게 적용되는 것으로 의도된다.

[0385] 본원에서, 특별한 이성질체 화합물이 이성질체 명칭 내에 "및"을 사용하여 명명된 경우에는, "및"은 거울상이성질체의 라세미 혼합물을 나타낸다. 즉, 개별 거울상이성질체는 개별적으로 단리되지 않았다.

[0386] 이성질체 명명법이 "또는"을 포함할 경우에는, 예를 들어, (3R 또는 S)-3-{3-[(1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티오펜-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄나이트릴의 경우, "또는"은 라세미체의 개별 거울상이성질체로의 키랄 분해가 달성되었지만 특정한 거울상이성질체의 실제 광학 활성이 반드시 결정되지는 않았음을 나타낸다.

[0387] 이들 부분입체이성질체의 독립적 합성 또는 그의 크로마토그래피 분리는 본원에 개시된 방법론의 적절한 변경에 의해 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 달성될 수 있다. 그의 절대 입체화학은, 필요한 경우에, 공지된 절대 배위의 비대칭 중심을 함유하는 시약을 사용하여 유도체화된 결정질 생성물 또는 결정질 중간체의 X선 결정학에 의해 결정될 수 있다. 원하는 경우에, 화합물의 라세미 혼합물을 개별 거울상이성질체가 단리되도록 분리할 수 있다. 분리는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법, 예컨대 화합물의 라세미 혼합물을 거울상이성질체적으로 순수한 화합물에 커플링시켜 부분입체이성질체 혼합물을 형성한 후, 개별 부분입체이성질체를 표준 방법, 예컨대 분별 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 분리하는 방법에 의해 수행될 수 있다. 커플링 반응은 종종 거울상이성질체적으로 순수한 산 또는 염기를 사용한 염의 형성이다. 이어서, 부분입체이성질체 유도체를 부가된 키랄 잔기의 절단에 의해 순수한 거울상이성질체로 전환시킬 수 있다. 또한, 관련 기술분야에 널리 공지되어 있는 방법인 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피 방법에 의해 화합물의 라세미 혼합물을 직접 분리할 수도 있다. 대안적으로, 화합물의 임의의 거울상이성질체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해, 공지된 배위의 광학적으로 순수한 출발 물질 또는 시약을 사용한 입체선택적 합성에 의해 수득될 수 있다.

[0388] 염

[0389] 용어 "제약상 허용되는 염"은 무기 염기 및 유기 염기를 비롯한 제약상 허용되는 비독성 염기로부터 제조된 염을 지칭한다. 무기 염기로부터 유도된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2망가니즈 염, 제1망가니즈, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 특히 바람직하다. 제약상 허용되는 유기 비-독성 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급, 및 3급 아민, 자연 발생 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리에탄올아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등의 염을 포함한다.

[0390] 본 발명의 화합물이 염기성인 경우에, 염은 무기 및 유기 산을 비롯한 제약상 허용되는 비-독성 산으로부터 제

조될 수 있다. 이러한 산은 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브로민화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 뮤신산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산, 1-히드록시-2-나프토산 (크시나포에이트) 등을 포함한다. 시트르산, 브로민화수소산, 염산, 말레산, 인산, 황산, 및 타르타르산이 특히 바람직하다.

[0391] 달리 명시되지 않는 한, 화학식 I의 화합물, 그의 하위세트, 그의 실시양태 뿐만 아니라 특정 화합물에 대한 언급은 또한 그의 제약상 허용되는 염 및 입체이성질체를 포함하도록 의도된다는 것을 이해할 것이다.

[0392] 또한, 본 발명의 화합물에 대한 결정질 형태 중 일부는 다형체로서 존재할 수 있고, 모든 형태는 그 자체로 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 추가로, 본 발명의 화합물 중 일부는 물 (수화물) 또는 통상적 유기 용매와 용매화물을 형성할 수 있다. 이러한 용매화물은 본 발명의 범위 내에 포괄된다.

[0393] 표지된 화합물

[0394] 화학식 I의 화합물에서, 원자는 그의 천연 동위원소 존재비를 나타낼 수 있거나, 또는 원자 중 1종 이상은, 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 주로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 특정한 동위원소로 인공적으로 농축될 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 수소 (H)의 다양한 동위원소 형태는 경수소 (^1H) 및 중수소 (^2H)를 포함한다. 경수소는 자연에서 발견되는 우세한 수소 동위원소이다. 중수소에 대한 농축은 특정 치료 이점, 예컨대 생체내 반감기의 증가 또는 투여량 요건의 감소를 제공할 수 있거나, 또는 생물학적 샘플의 특성화를 위한 표준물로서 유용한 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 I에 속하는 동위원소-농축된 화합물은 통상의 기술자에게 널리 공지된 통상의 기술에 의해, 또는 적절한 동위원소-농축된 시약 및/또는 중간체를 사용하여 본원의 반응식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 과도한 실험 없이 제조될 수 있다.

[0395] 유용성

[0396] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약 조성물은 야누스 키나제에 의해 매개되는 다양한 상태 또는 질환, 특히 야누스 키나제, 예컨대 JAK1, JAK2, JAK3 또는 TYK2의 억제에 의해 개선될 수 있는 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 상태 및 질환은 다음을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: (1) 류마티스 관절염, 소아 관절염, 및 건선성 관절염을 비롯한 관절염; (2) 만성 천식, 후기 천식, 기도 과민반응, 기관지염, 기관지 천식, 알레르기성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 재발성 기도 폐쇄를 비롯한 천식 및 다른 폐쇄성 기도 질환, 및 기종을 비롯한 만성 폐쇄 폐 질환; (3) 단일 기관 또는 단일 세포-유형 자가면역 장애로 지정된 것, 예를 들어 하시모토 갑상선염, 자가면역 용혈성 빈혈, 악성 빈혈의 자가면역 위축성 위염, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 고환염, 굿패스처병, 자가면역 혈소판감소증, 교감신경성 안염, 중증 근무력증, 그레이브스병, 원발성 담즙성 간경변증, 만성 공격성 간염, 케양성 결장염 및 막성 사구체병증, 전신 자가면역 장애와 관련된 것으로 지정된 것, 예를 들어 전신 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 쇼그렌 증후군, 라이터 증후군, 다발근염-피부근염, 전신 경화증, 결절성 다발동맥염, 다발성 경화증 및 수포성 유천포창, 및 코칸 증후군, 강직성 척추염, 베게너 육아종증, 자가면역 탈모증, 제I형 또는 소아 발병 당뇨병, 및 갑상선염을 비롯한 B-세포 (체액) 기반 또는 T-세포 기반일 수 있는 추가의 자가면역 질환을 비롯한 자가면역 질환 또는 장애; (4) 소화관/위장관암, 결장암, 간암, 비만 세포 종양 및 편평 세포 암종을 비롯한 피부암, 유방암 및 유암, 난소암, 전립선암, 림프종, 급성 골수 백혈병 및 만성 골수 백혈병을 비롯한 백혈병, 신장암, 폐암, 근육암, 골암, 방광암, 뇌암, 구강 및 전이성 흑색종을 비롯한 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종을 비롯한 골수종, 골수증식성 장애, 증식성 당뇨병성 망막병증, 및 고형 종양을 비롯한 혈관신생-관련 장애를 비롯한 암 또는 종양; (5) 제I형 당뇨병을 비롯한 당뇨병 및 당뇨병으로부터 유래된 합병증; (6) 눈의 자가면역 질환, 각결막염, 춘계 결막염, 베체트병과 관련된 포도막염 및 수정체-유발 포도막염을 비롯한 포도막염, 각막염, 포진성 각막염, 원추 각막염, 각막 상피 이영양증, 각막백반, 안구 천포창, 무렌 케양, 공막염, 그레이브 안병증, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 건성 각결막염 (안구 건조), 플릭테늘, 홍채모양체염, 사르코이드증, 내분비 안병증, 교감신경성 안염, 알레르기성 결막염, 및 안구 신생혈관화를 비롯한 안질환, 안장애 또는 안상태; (7) 크론병 및/또는 케양성 결장염, 염증성 장 질환, 복강 질환, 직장염, 호산구성 위장염, 및 비만세포증을 비롯한 장 염증, 알레르기 또는 상태; (8) 운동 뉴런 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴병, 뇌 허혈을 비롯한 신경변성 질환, 또는 외상성 손상, 졸중, 글루타메이트 신경독성 또는 저산소증에 의해 초래된 또는 신경변성 질환; 졸중의 허혈성/재관류 손상, 심근 허혈, 신허혈, 심장 발작, 심장 비대증, 아테롬성동맥경화증 및 동맥경화증, 기관 저산소증, 및 혈소판 응집; (9) 아토피성 피부염, 습진, 건선, 경피증, 소양

증 및 다른 소양성 상태를 비롯한 피부 질환, 상태 또는 장애; (10) 아나필락시스, 알레르기성 비염, 알레르기성 피부염, 알레르기성 두드러기, 혈관부종, 알레르기성 천식, 또는 곤충 교상, 식품, 약물, 또는 화분에 대한 알레르기 반응을 비롯한 알레르기 반응; (11) 췌장섬 이식 거부, 골수 이식 거부, 이식편-대-숙주 질환, 기관 및 세포 이식 거부, 예컨대 골수, 연골, 각막, 심장, 추간이 디스크, 섬, 신장, 사지, 간, 폐, 근육, 근모세포, 신경, 췌장, 피부, 소장, 또는 기관, 및 이종 이식 거부를 비롯한 이식 거부.

[0397] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 JAK-매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, JAK-매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 이러한 질환은 천식 및 류마티스 관절염을 포함한다.

[0398] 본 발명의 또 다른 측면은 JAK-매개 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

[0399] 본 발명의 한 측면은 야누스 키나제 JAK1 및 JAK2의 선택적 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체의 용도이다.

[0400] 본 발명의 또 다른 측면은 야누스 키나제 JAK1 및 JAK2의 선택적 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체 및 제2 활성제의 용도이다.

[0401] 용량 범위

[0402] 화학식 I의 화합물의 예방적 또는 치료적 용량의 크기는 물론 치료할 상태의 특성 및 증정도, 및 화학식 I의 특정 화합물 및 그의 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 이는 또한 개별 환자의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합 및 반응을 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 것이다. 포유동물의 체중 kg당 약 0.001 mg 내지 약 100 mg의 일일 투여량이 일반적이고, kg당 0.01 mg 내지 약 10 mg이 바람직하다. 다른 한편으로는, 일부 경우에서 이들 한계를 벗어난 투여량을 사용하는 것이 필요할 수 있다.

[0403] 담체 물질과 조합하여 단일 투여 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 인간의 경구 투여를 위해 의도된 제제는 적절하고 편리한 양의 담체 물질과 배합된 활성제 0.05 mg 내지 5 g을 함유할 수 있으며, 이는 총 조성물의 약 5 내지 약 99.95 퍼센트에서 달라질 수 있다. 일부 경우에, 투여 단위 형태는 약 0.05 내지 약 3 g의 활성 성분을 함유할 수 있다. 투여 단위 형태는 일반적으로 활성 성분을 약 0.1 mg 내지 약 0.4 g, 전형적으로 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 또는 400 mg 함유할 것이다.

[0404] 제약 조성물

[0405] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 I의 화합물과 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 임의의 프로스타노이드 매개 질환의 치료를 위해, 화학식 I의 화합물은 통상의 제약상 허용되는 비독성 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 비경구로 또는 직장으로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 비경구는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 온혈 동물, 예컨대 마우스, 래트, 말, 소, 양, 개, 고양이의 치료 이외에도, 본 발명의 화합물은 인간의 치료에 유효하다.

[0406] 활성 성분을 함유하는 제약 조성물은 경구 사용에 적합한 형태, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르일 수 있다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 제약 조성물의 제조를 위해 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛וו수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 또는 이들은 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시키고, 이로써 보다 장기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 이들은 또한 제어 방출을 위한 삼투성 치료 정제의 형성을 위해 미국 특허 4,256,108; 4,166,452; 및 4,265,874에 기재

된 기술에 의해 코팅될 수 있다.

- [0407] 경구 사용을 위한 제제는 또한, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 수혼화성 용매, 예컨대 프로필렌 글리콜, PEG 및 에탄올, 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀, 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.
- [0408] 수성 현탁액은 활성 물질을 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는 현탁 화제, 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리 비닐피롤리돈, 트라가칸트 겔 및 아카시아 겔이며; 분산제 또는 습윤제는 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 레 시틴, 또는 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥시 드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 에 틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소 르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어 에틸, 또는 n-프로필, p-히드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스, 사 카린 또는 아스파르탐을 함유할 수 있다.
- [0409] 유성 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예를 들어 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일 중에, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액상 파라핀 중에 현탁시킴으로써 제제화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대 상기 제시된 것들, 및 향미제 를 첨가하여 맛우수한 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 향산화제, 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.
- [0410] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 현탁 화제 및 하나 이상의 보존제와 혼합하여 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기에 이미 언 급된 것들에 의해 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- [0411] 본 발명의 제약 조성물은 또한 수중유 에멀전 형태일 수 있다. 유성 상은 식물성 오일, 예를 들어 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 또는 미네랄 오일, 예를 들어 액상 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제 는 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다.
- [0412] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제제화할 수 있다. 또한, 이러한 제제는 완화제, 보존제, 및 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다. 제약 조성물은 멸균 주사가가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 관련 기술분야에 공지된 바에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가가능한 제제는 또한 비- 독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄 디 올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 공용매, 예컨대 에탄올, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 또한 사용될 수 있다. 또한, 멸균 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디 글리세리드를 비롯한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사가가능한 제제에 사용된다.
- [0413] 흡입 투여를 위한 투여 형태는 편리하게는 에어로졸 또는 건조 분말로서 제제화될 수 있다. 흡입 투여를 위해 적합한 및/또는 적합화된 조성물에 대해, 활성 물질이 입자-크기-감소된 형태인 것이 바람직하고, 보다 바람직 하게는 크기-감소된 형태는 마이크로화에 의해 획득되거나 또는 획득가능하다.
- [0414] 한 실시양태에서, 의약 제제는 각각의 작동시에 계량된 용량의 의약을 방출하는 가압 계량 용량 흡입기 (pMDI) 의 사용에 적합화된다. pMDI를 위한 제제는 할로젠화 탄화수소 추진제 중의 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있 다. pMDI에 사용되는 추진제의 유형은 히드로플루오로카본 (HFC)으로도 공지된 히드로플루오로알칸 (HFA)으로 옮겨가고 있다. 특히, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 (HFA 134a) 및 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 (HFA 227)이 현재 시판되는 몇몇 제약 흡입 제품에 사용된다. 조성물은 흡입 용도를 위한 다른 제약상 허용되는 부

형제, 예컨대 에탄올, 올레산, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함할 수 있다.

[0415] 가압 MDI는 전형적으로 2개의 구성요소를 갖는다. 첫번째로, 약물 입자가 압력 하에 현탁액 또는 용액 형태로 보관되는 캐니스터 구성요소가 있다. 두번째로, 캐니스터를 수송하고 작동시키기 위해 사용되는 리셉터클 구성요소가 있다. 전형적으로, 캐니스터는 다중 용량의 제제를 함유하지만, 단일 용량 캐니스터 또한 가능하다. 캐니스터 구성요소는 전형적으로 캐니스터의 내용물이 배출될 수 있는 밸브 유출구를 포함한다. 에어로졸 의약품, 이것이 리셉터클 구성요소 내로 밀려 들어가도록 캐니스터 구성요소에 힘을 가하여 밸브 유출구를 개방하고 의약품 입자가 밸브 유출구로부터 리셉터클 구성요소로 운반되고 리셉터클의 유출구로부터 배출되도록 함으로써 pMDI로부터 분배된다. 캐니스터로부터 배출되면, 의약품 입자는 "원자화"되어, 에어로졸을 형성한다. 의약품 입자가 환자의 호흡 흐름에 동반되어 폐로 운반되도록, 환자가 에어로졸화 의약품의 배출을 환자의 흡입으로 조정하는 것이 의도된다. 전형적으로, pMDI는 캐니스터의 내용물에 압력을 가하고 리셉터클 구성요소의 유출구로부터 의약품 입자가 추진되게 하기 위해 추진제를 사용한다. pMDI에서, 제제는 액체 또는 현탁액 형태로 제공되고, 추진제와 함께 용기 내에 존재한다. 추진제는 다양한 형태를 가질 수 있다. 예를 들어, 추진제는 압축된 가스 또는 액화 가스를 포함할 수 있다.

[0416] 또 다른 실시양태에서, 의약품 제제는 건조 분말 흡입기 (DPI)의 사용에 적합화된다. DPI에서 사용하기에 적합한 흡입 조성물은 전형적으로 활성 성분의 입자 및 제약상 허용되는 담체의 입자를 포함한다. 활성 물질의 입자 크기는 약 0.1 μ m 내지 약 10 μ m으로 달라질 수 있지만; 원위 폐로의 효과적인 전달을 위해서는, 활성제 입자의 95 퍼센트 이상이 5 μ m 이하이다. 각각의 활성제는 0.01 - 99%의 농도로 존재할 수 있다. 그러나, 전형적으로 각각의 활성제는 조성물의 총 중량의 약 0.05 내지 50%, 보다 전형적으로 약 0.2 - 20%의 농도로 존재한다.

[0417] 상기에 언급된 바와 같이, 활성 성분 이외에도, 흡입성 분말은 바람직하게는 흡입용으로 허용되는 임의의 약리학적 불활성 물질 또는 물질의 조합물로 구성될 수 있는 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 유리하게는, 담체 입자는 하나 이상의 결정질 당으로 구성되고; 담체 입자는 하나 이상의 당 알콜 또는 폴리올로 구성될 수 있다. 바람직하게는, 담체 입자는 텍스트로스 또는 락토스, 특히 락토스의 입자이다. 통상의 건조 분말 흡입기, 예를 들어 한디할러(Handihaler)TM, 로토허러(Rotahaler)TM, 디스크할러(Diskhaler)TM, 트위스트할러(Twisthaler)TM 및 터보할러(Turbohaler)TM를 이용하는 본 발명의 실시양태에서, 담체 입자의 입자 크기는 약 10 마이크로미터 내지 약 1000 마이크로미터의 범위일 수 있다. 특정의 이들 실시양태에서, 담체 입자의 입자 크기는 약 20 마이크로미터 내지 약 120 마이크로미터의 범위일 수 있다. 특정의 다른 실시양태에서, 담체 입자의 90 중량% 이상의 크기가 1000 마이크로미터 미만이고, 바람직하게는 60 마이크로미터 내지 1000 마이크로미터 사이에 있다. 이들 담체 입자의 상대적으로 큰 크기는 우수한 흐름 및 동반 특징을 제공한다. 존재하는 경우에, 담체 입자의 양은 일반적으로, 분말의 총 중량을 기준으로 하여 95 중량% 이하, 예를 들어 90 중량% 이하, 유리하게는 80 중량% 이하, 바람직하게는 50 중량% 이하이다. 존재하는 경우에, 임의의 미세 부형제 물질의 양은 분말의 총 중량을 기준으로 하여 50 중량% 이하, 유리하게는 30 중량% 이하, 특히 20 중량% 이하일 수 있다. 분말은 임의로 성능 개질제, 예컨대 L-류신 또는 또 다른 아미노산, 및/또는 스테아르산마그네슘 또는 스테아르산칼슘과 같은 스테아르산의 금속 염을 함유할 수 있다.

[0418] 화학식 I의 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약물을, 주위 온도에서 고체이지만 직장 온도에서는 액체이고 따라서 직장에서 용융되어 약물을 방출시키는 적합한 비-자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0419] 국소 용도를 위해, 화학식 I의 화합물을 함유하는 크림, 연고, 젤, 용액 또는 현탁액 등이 사용된다. (이 적용의 목적을 위해, 국소 적용은 구강 세정제 및 가글을 포함할 것이다.) 국소 제제는 일반적으로 제약 담체, 공용매, 유화제, 침투 증진제, 보존제 시스템 및 연화제로 구성될 수 있다.

[0420] 기타 약물과의 조합

[0421] JAK 매개 질환의 치료 및 예방을 위해서, 화학식 I의 화합물을 다른 치료제와 공-투여할 수 있다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 다른 치료제를 포함하는 JAK 매개 질환을 치료하기 위한 제약 조성물을 제공한다. 특히, 염증성 질환 류마티스 관절염, 건선, 염증성 장 질환, COPD, 천식 및 알레르기성 비염의 치료를 위해, 화학식 I의 화합물은 다음과 같은 작용제와 조합될 수 있다: (1) TNF- α 억제제 (예컨대 레미케이드(Remicade)[®] 및 엔브렐(Enbrel)[®]); (2) 비-선택적 COX-I/COX-2 억제제 (예컨대 피록시캄, 디클로페낙, 프로피온산, 예컨대 나프록센, 플루비프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜 및 이부프로펜, 페나메이트, 예컨대 메페남산, 인도메타신, 숀리딘, 아파존, 피라졸론, 예컨대 페닐부타존, 살리실레이트, 예컨대 아스피린); (3) COX-2 억제제 (예컨대 셀렉시브, 로페콕시브, 발데콕시브 및 에토리콕

시브); (4) 류마티스 관절염의 치료를 위한 기타 작용제, 예를 들어 저용량 메토타렉세이트, 레플루노미드, 시클레소니드, 히드록시클로로퀸, d-페니실라민, 아우라노핀 또는 비경구 또는 경구 금; (5) 류코트리엔 생합성 억제제, 5-리폭시게나제 (5-L0) 억제제 또는 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제, 예컨대 질류톤; (6) LTD4 수용체 길항제, 예컨대 자피르루카스트, 몬테루카스트 및 프란루카스트; (7) PDE4 억제제, 예컨대 로플루밀라스트; (8) 항히스타민성 H1 수용체 길항제, 예컨대 세티리진, 로라타딘, 데스로라타딘, 펙소페나딘, 아스테미졸, 아젤라스틴, 및 클로르페니라민; (9) $\alpha 1$ - 및 $\alpha 2$ -아드레날린수용체 효능제 혈관수축제 교감신경흥분제, 예컨대 프로필렉세드린, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도에페드린, 나파졸린 히드로클로라이드, 옥시메타졸린 히드로클로라이드, 테트라히드로졸린 히드로클로라이드, 크실로메타졸린 히드로클로라이드, 및 에틸노르에피네프린 히드로클로라이드; (10) 항콜린제, 예컨대 이프라트로피움 브로마이드, 티오토트로피움 브로마이드, 옥시트로피움 브로마이드, 아클리디늄 브로마이드, 글리코피롤레이트, 피렌제핀, 및 텔렌제핀; (11) β -아드레날린 수용체 효능제, 예컨대 메타프로테레놀, 이소프로테레놀, 이소프레날린, 알부테롤, 살부타몰, 포르모테롤, 살메테롤, 테르부탈린, 오르시프레날린, 비톨테롤 메실레이트, 및 피르부테롤, 또는 테오필린 및 아미노필린을 비롯한 메틸크산타닌, 소듐 크로모글리케이트; (12) 인슐린-유사 성장 인자 유형 I (IGF-1) 모방제; (13) 전신 부작용이 감소된 흡입용 글루코코르티코이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 플루니솔리드, 트리암시놀론 아세토니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드 및 모메타손 푸로에이트.

[0422]

반응식 및 실시예

[0423]

본원에 사용된 약어는 하기 표의 의미를 갖는다. 하기 표에 없는 약어는 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 통상적으로 사용되는 그의 의미를 갖는다.

ACN	아세토니트릴
MeCN	아세토니트릴
BAST	비스(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라이드
키랄 SFC	키랄 초임계 유체 크로마토그래피
CO ₂	이산화탄소
Cs ₂ CO ₃	탄산세슘
DBU	1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
DCE	1,2-디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드
DSC	N,N-디숙신이미딜 카르보네이트
EDC	3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민
EtOAc	에틸 아세테이트
HATU	O-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
hr 또는 h	시간
HCl	염화수소
HOBt	1-히드록시벤조트리아졸
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
IPA	2-프로판올
LDA	리튬 디이소프로필아미드
m-CPBA	메타-클로로퍼옥시벤조산
LRMS	저해상도 질량 분광측정법
MeI	아이오도메탄
Me-THF	2-메틸테트라히드로푸란
MgSO ₄	황산마그네슘
MP-(OAc) ₃ BH	고체 지지된 (거대 다공성) 트리아세톡시보로히드라이드
MPLC	중압 액체 크로마토그래피
NaH	수소화나트륨
Na ₂ SO ₄	황산나트륨

[0424]

NaBH ₄	수소화붕소나트륨
NaHCO ₃	중탄산나트륨
NaOMe	소듐 메톡시드
Pd ₂ (dba) ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
POCl ₃	인 (V) 옥시클로라이드
Prep	정제용
PyBOP	(7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리페닐리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
Sat.	포화
SEM-Cl	2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드
실리카겟(SiliaCat)® DPP-Pd	실리카 결합된 디페닐포스핀 팔라듐 (II)
TBAF	테트라- <i>n</i> -부틸암모늄 플루오라이드
TBS-Cl	<i>tert</i> -부틸디메틸실릴 클로라이드
<i>t</i> -BuOH (<i>tert</i> -BuOH)	<i>tert</i> -부탄올
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
X-Phos	2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'- 트라이소프로필비페닐
Me ₄ ^t Bu-X-Phos	디- <i>tert</i> -부틸[3,4,5,6-테트라메틸-2',4',6'-트리(프로판- 2-일)비페닐-2-일]포스판
NMO	4-메틸모르폴린 N-옥시드
rt 또는 RT	실온
Sat. aq.	포화, 수성
TPAP	테트라- <i>n</i> -프로필암모늄 퍼루테네이트 (VII)
HCOOH	포름산
K ^t OBu	포타슘 <i>tert</i> -부톡시드
Na ₂ S ₂ O ₅	메타중아황산나트륨
NMR	핵 자기 공명
TLC	박층 크로마토그래피
(EtO) ₂ P(O)CH ₂ CN	디에틸 (시아노메틸)포스포네이트
MsCl	메탄술폰닐 클로라이드
TsOH	<i>p</i> -톨루엔술폰산

[0425]

KCN	시안화칼륨
Si-DMT	실리카 지지된 디메르캅토타리아진
TMS	트리메틸실란
CF ₃ TMS	(트리플루오로메틸)트리메틸실란
PhI(OAc) ₂	아이오도소벤젠 디아세테이트
Ti(OEt) ₄	티타늄 (IV) 에톡시드
Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄	티타늄 (IV) 이소프로폭시드
TMSCF ₃	트리메틸(트리플루오로메틸)실란
BH ₃	보란
SOCl ₂	티오닐 클로라이드
LiHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
BOC ₂ O	Boc-무수물, 또는 디- <i>tert</i> -부틸 디카르보네이트
NaBH ₄	수소화붕소나트륨
<i>i</i> -PrMgCl	이소프로필마그네슘 클로라이드
KOAc	아세트산칼륨
K ₃ PO ₄	삼염기성 인산칼륨
PG	보호기
IBX	2-아이오독시벤조산
HNRR	이치환된 아민
Ph ₃ PMeBr	메틸트리페닐포스포늄 브로마이드
AlCl ₃	삼염화알루미늄

[0426]

[0427]

알킬 기 약어

Me	메틸
Et	에틸
n-Pr	노르말 프로필
i-Pr	이소프로필
n-Bu	노르말 부틸
i-Bu	이소부틸
s-Bu	2 급 부틸
t-Bu	3 급 부틸
c-Pr	시클로프로필
c-Bu	시클로부틸
c-Pen	시클로펜틸
c-Hex	시클로헥실

[0428]

[0429]

합성 방법

[0430]

본 발명의 화합물은 하기 반응식에 따라 적절한 물질을 사용하여 제조될 수 있으며, 또한 후속의 구체적인 실시예에 의해 예시된다. 실시예에 예시된 화합물이 본 발명으로서 간주되는 유일한 종을 형성하는 것으로 해석되어서는 안된다. 따라서, 하기 예시적인 실시예는 나열된 화합물에 의해 또는 예시적인 목적을 위해 사용된 임의의 특정 치환기에 의해 제한되지 않는다. 반응식에 나타난 바와 같은 치환기 넘버링은 청구범위에서 사용된 것과 반드시 상관관계가 있는 것은 아니며, 종종 명확성을 위해, 상기 본원의 본 발명의 정의 하에 다중 치환기가 허용되는 경우에 단일 치환기가 화합물에 부착된 것으로 나타낸다.

[0431]

통상의 기술자는 하기 제조 절차의 조건 및 과정의 공지된 변형을 사용하여 이들 화합물을 제조할 수 있다는 것을 용이하게 이해할 것이다. 이제, 본 발명을 하기 비제한적 실시예에서 예시할 것이며, 달리 언급되지 않는 한, 여기서:

[0432]

달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 모든 반응물을 교반하였고 (기계적으로, 교반 막대/교반 플레이트, 또는 진

탕), 모든 반응을 질소 또는 아르곤의 불활성 분위기 하에 수행하였다.

[0433] 본원에 기재된 중간체 및 최종 화합물을 제조하는데 사용된 모든 출발 물질은 상업적 판매업체로부터 수득하였고, 수령한 그대로 사용하였다.

[0434] 모든 온도는 달리 나타내지 않는 한 섭씨 온도 (°C)이다.

[0435] 주위 온도는 15-25°C이다.

[0436] 대부분의 화합물은 역상 정제용 HPLC, 실리카 겔 상에서의 MPLC, 재결정화 및/또는 스위쉬(swish) (용매 중의 현탁 후 고체의 여과)에 의해 정제하였다.

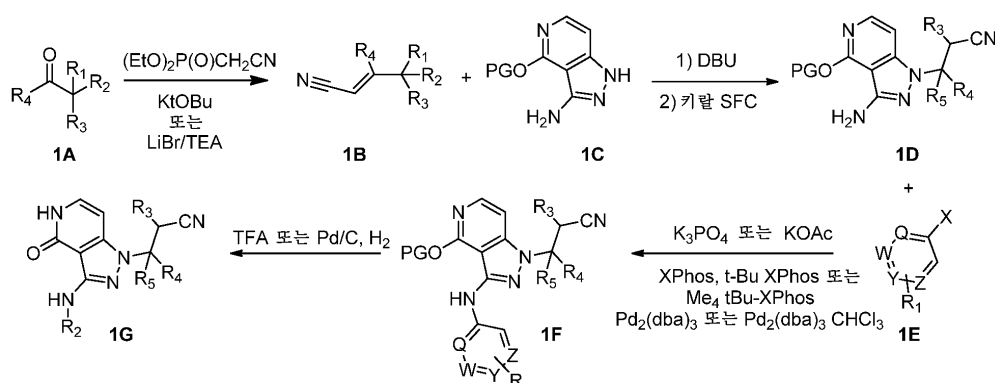
[0437] 반응 과정에 이어 박층 크로마토그래피 (TLC) 및/또는 LCMS 및/또는 NMR을 행하였고, 반응 시간은 단지 예시를 위해 주어진다.

[0438] 모든 최종 생성물은 NMR 및 LCMS에 의해 분석하였다. 중간체는 NMR 및/또는 TLC 및/또는 LCMS에 의해 분석하였다.

[0439] 방법 1

[0440] 본 발명의 중간체를 제조하기 위한 일반적 절차를 반응식 1에 기재하였다. 표준 에놀화 조건, 예컨대 KOt-Bu 또는 TEA/LiBr을 사용하여, 적합한 용매, 예컨대 THF, PhMe 중에서, 0°C 내지 실온의 온도에서 알데히드 1A를 올레핀화하여 α, β -불포화 니트릴 1B를 수득할 수 있다. 적합한 용매, 예컨대 MeCN, EtOH, n-BuOH 또는 tert-BuOH 중 적절한 염기, 예컨대 DBU를 사용하여, 25-110°C 사이의 온도에서 보호된 피라졸로피리돈 1C (PG = 적합한 보호기)를 임의로 치환된 니트릴 1B에 공액 첨가하여 부가물 1D를 라세미 형태로 수득할 수 있다. 중간체 1D의 입체이성질체를 적절한 크로마토그래피 방법을 사용하여 그의 각각의 개별 광학 이성질체 (비키랄 및/또는 키랄)로 분리할 수 있다. 중간체 1D를 적절한 촉매 팔라듐/리간드 시스템, 예컨대 $Pd_2(dba)_3$ 또는 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, 및 2-디-tert-부틸포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (t-Bu XPhos) 또는 디-tert-부틸[3,4,5,6-테트라메틸-2',4',6'-트리(프로판-2-일)비페닐-2-일]포스판 ($Me_4^tBu-XPhos$), 또는 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (XPhos)을 사용하여 치환된 아릴 및 헤테로아릴 할라이드 1E에 교차 커플링시킨다. 전형적인 조건은 피라졸로피리미딘에 대해 1-2 당량의 아릴/헤테로아릴 할라이드를 1:2 내지 1:2.5의 대략적인 Pd:리간드 비율을 사용하여 10-25% Pd 전촉매를 로딩하여 이용한다. 전형적으로, 교차 커플링은 2-프로판올 또는 t-아밀 알콜 용매, 및 1-3.1 당량 사이의 KOAc 또는 K_3PO_4 염기를 사용하여 수행한다. 반응을 전형적으로 65-89°C 사이에서 수행하여 본 발명의 중간체 1F를 수득한다. 중간체 1F를 가수소분해 조건 (H_2 기체, Pd/C, 적합한 용매, 예컨대 EtOAc, EtOH, MeOH 중에서 또는 이들 용매의 조합을 사용하여)을 사용하여 탈보호할 수 있거나, 적합한 산에 의해 촉진하여 본 발명의 실시예 1G를 수득할 수 있다.

[0441] <반응식 1>



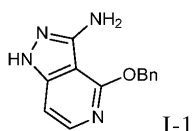
[0442]

[0443] 중간체

[0444] 하기 실험 절차에 본 발명의 실시예의 합성에서 사용되는 화학 물질의 제조를 상세히 설명하였다. 예시된 절차는 단지 예시적 목적을 위한 것이고, 본 발명의 범위를 임의의 방식으로 제한하는 것을 의도하지는 않는다.

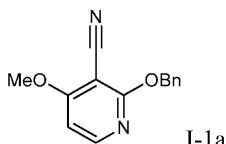
[0445] 중간체 1

[0446] 4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-아민



[0447]

[0448] 단계 1: 2-(벤질옥시)-4-메톡시니코티노니트릴



[0449]

[0450] 톨루엔 (0.6 L) 중 2-히드록시-4-메톡시니코티노니트릴 (60 g, 0.4 mol)의 용액에 실온에서 Ag_2CO_3 (140 g, 0.51 mol) 및 BnBr (87 g, 0.51 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물에서 고체를 여과하고, DCM으로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 석유 에테르 (100 mL)를 잔류물에 첨가하고, 고체를 필터에 의해 수집하여 화합물 I-1a를 백색 고체로서 수득하였다.

[0451] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.32 (d, 1H), 7.31–7.45 (m, 5H), 6.97 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

[0452]

[0453] 단계 2: 4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-아민

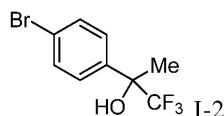
[0454] 히드라진 수화물 (200 g, 4.1 mol) 및 $n\text{-BuOH}$ (600 mL) 중 2-(벤질옥시)-4-메톡시니코티노니트릴 (100 g, 410 mmol)의 현탁액을 환류 하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 정제하여 I-1을 백색 고체로서 수득하였다.

[0455] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.89 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.38–7.39 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.17 (s, 2H).

[0456]

[0457] 중간체 2A 및 2B

[0458] 2-(4-브로모페닐)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올



[0459]

[0460] 0℃에서 N_2 의 분위기 하에 테트라히드로푸란 (11.73 mL) 중 4'-브로모-2,2,2-트리플루오로아세트페논 (890 mg, 3.52 mmol)에 메틸 마그네슘 브로마이드 (17.6 mL, 17.6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 그 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 밤새 가온하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 로 킨칭하고, EtOAc (20 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 오일을 ISCO 크로마토그래피 시스템을 사용하여 5-50% EA/헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 진공 하에 농축시켜 2-(4-브로모페닐) 1,1,1-트리플루오로프로판-2-올 I-2를 무색 오일로서 수득하였다.

[0461] LRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrF}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 269, 실측치 269. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.78 (s, 3H).

[0462]

[0463] 거울상이성질체의 분해를 SFC 정제에 의해 키랄 테크놀로지(Chiral Technology) AZ-H 2.1 X 25 cm, 5 μm 칼럼

을 사용하여, 70 mL/분으로 5%/95% (메탄올/CO₂) 용매계로 달성하였다. 체류 시간은 2.55분 (중간체 I-2A) 및 3.19분 (중간체 I-2B)이었다.

I-2A (S 또는 R)- 2-(4-브로모페닐)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올.

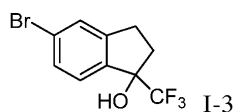
LRMS (ESI) 계산치 C₉H₉BrF₃O [M+H]⁺: 270, 실측치 270.

I-2B (S 또는 R)- 2-(4-브로모페닐)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올.

LRMS (ESI) 계산치 C₉H₉BrF₃O [M+H]⁺: 270, 실측치 270.

중간체 I-3A 및 I-3B

5-브로모-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-올



0℃에서 N₂의 분위기 하에 테트라히드로푸란 (2.39 mL) 중 5-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (500 mg, 2.37 mmol)에 (트리플루오로메틸)트리메틸실란 (9.48 mL, 4.74 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (2.37 mL, 2.37 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 밤새 가온하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃로 켄칭하고, EtOAc (20 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 오일을 ISCO 크로마토그래피 시스템을 사용하여 5-50% EA/헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 진공 하에 농축시켜 5-브로모-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-올, I-3을 갈색 고체로서 수득하였다.

LRMS (ESI) 계산치 C₁₀H₉BrF₃O [M+H]⁺: 282, 실측치 282. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.37 – 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.16 – 3.12 (m, 1H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H).

거울상이성질체의 분해를 SFC 정제에 의해 키랄 테크놀로지 AZ-H 2.1 X 25 cm, 5 μM 칼럼을 사용하여, 70 mL/분으로 15%/85% (메탄올/CO₂) 용매계로 달성하였다. 체류 시간은 1.73분 (중간체 I-3A) 및 2.13분 (중간체 I-3B)이었다.

I-3A (S 또는 R)-5-브로모-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-올.
LRMS (ESI) 계산치 C₁₀H₉BrF₃O [M+H]⁺: 282, 실측치 282.

I-3B (S 또는 R)-5-브로모-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-올.
LRMS (ESI) 계산치 C₁₀H₉BrF₃O [M+H]⁺: 282, 실측치 282.

상기 중간체 I-3에 대해 약술된 유사한 방법론에 따라, 표 1의 하기 중간체를 합성하였다.

[0474]

<표 1>

중간체	구조	명칭	NMR
I-4		5-브로모-2,2-디메틸-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-올	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500MHz): δ 7.43 - 7.41 (m, 2 H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.11 Hz, 1H), 2.89 (d, <i>J</i> = 15.69 Hz, 1H), 2.82 (d, <i>J</i> = 15.64 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).
I-5		5'-브로모-1'-(트리플루오로메틸)-1',3'-디히드로스피로[시클로프로판-1,2'-인덴]-1'-올	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500MHz): δ 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 15.78 Hz, 1H), 3.33 (d, <i>J</i> = 16.20 Hz, 1H), 2.66 (d, <i>J</i> = 16.20 Hz, 1H), 2.26 (br s, 1H), 1.08 - 1.01 (m, 2H), 0.98 - 0.88 (m, 2H).
I-6		2-(4-브로모페닐)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-올	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500MHz): δ 7.55 - 7.47 (m, 4H), 1.04 (s, 9H).
I-7A		(R 또는 S)-2-(4-브로모페닐)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-올 (피크 1, 키랄팩, AD-H, CO ₂ 중 10% MeOH, rT = 2.55 분)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.51-7.50 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 2H), 7.40 -7.38 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 2 H), 2.25 (s, 1 H), 2.21-2.14 (m, 1 H), 2.04 -1.98(m, 1 H), 0.77(t, <i>J</i> = 7.04 Hz, 3 H).
I-7B		(R 또는 S)-2-(4-브로모페닐)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-올 SFC 채류 시간 (피크 1, 키랄팩, AD-H, CO ₂ 중 10% MeOH, rT = 2.86 분)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.51-7.50 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 2H), 7.40 -7.38 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 2 H), 2.25 (s, 1 H), 2.21-2.14 (m, 1 H), 2.04 -1.98(m, 1 H), 0.77(t, <i>J</i> = 7.04 Hz, 3 H).

[0475]

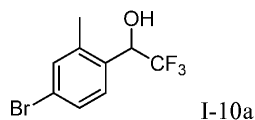
I-8		1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-1-(피리딘-2-일)에탄올	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500MHz): δ 8.59 (d, <i>J</i> = 4.89 Hz, 1H), 7.75 (td, <i>J</i> = 7.77, 1.73 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 5H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.00 (br s, 1H).
I-9		1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-1-(피리딘-4-일)에탄올	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500MHz): δ 8.45 (br s, 1H), 7.53-7.38 (m, 6H), 7.36-7.31 (m, 2H).

[0476]

[0477]

중간체 I-10

[0478] 1-(4-브로모-2-메틸페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올



[0479]

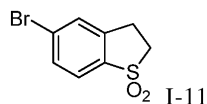
[0480] 1-(4-브로모-2-메틸페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올 (2.00 g, 7.49 mmol)을 THF (7.0 mL) 중에 용해시키고, 0℃에서 수소화붕소나트륨 (0.312 g, 8.24 mmol)으로 처리하였다. 빙조를 제거하고, 반응물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류 오일을 실리카 크로마토그래피에 의해 5-30%로 용리시키면서 정제하여 1-(4-브로모-2-메틸페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올 I-10a를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (dd, 1H, $J = 1.2, 8.4$ Hz), 7.37 (br s, 1H), 5.27 (m, 1H), 2.61 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 2.36 (s, 3H).

[0481]

[0482] 중간체 I-11

[0483] 5-브로모-2,3-디히드로벤조[b]티오펜 1,1-디옥시드



[0484]

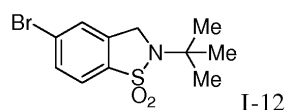
[0485] 0℃에서 에탄올 (13.6 mL) 중 5-브로모-벤조[b]티오펜 1,1-디옥시드 (1.0 g, 4.08 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨 (965 mg, 20.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 1N HCl (15 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하고, 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 오일을 ISCO 크로마토그래피 시스템을 사용하여 헥산/EtOAc (5:1)로 용리시키면서 정제하여 5-브로모-2,3-디히드로벤조[b]티오펜 1,1-디옥시드, I-11을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.62 – 7.53 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 3.55 – 3.45 (m, 2 H), 3.39 – 3.29 (m, 2 H).

[0486]

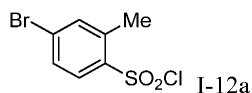
[0487] 중간체 I-12

[0488] 5-브로모-2-(tert-부틸)-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸 1,1-디옥시드



[0489]

[0490] 단계 1: 4-브로모-2-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드

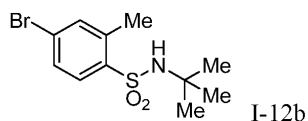


[0491]

[0492] 클로로술포산 (63 g, 0.54 mol)을 CHCl_3 (100 mL) 중 1-브로모-3-메틸벤젠 (10.0 g, 58 mmol)의 차가운 용액 (0℃)에 천천히 첨가하였다. 2시간 동안 0℃에서 교반하면서 반응이 진행되도록 한 다음, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 I-12a를 수득하였다.

[0493] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59–7.53 (m, 2H), 2.75 (s, 3H).

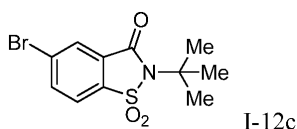
단계 2: 4-브로모-N-(tert-부틸)-2-메틸벤젠술폰아미드



CH₂Cl₂ (15 mL) 중 4-브로모-2-메틸벤젠-1-술폰닐 클로라이드, I-12a (2.0 g, 7.4 mmol)의 용액에 0℃에서 CH₂Cl₂ (30 mL) 중 2-메틸프로판-2-아민 (0.65 g, 8.9 mmol) 및 트리에틸아민 (0.90 g, 8.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0.1 M HCl, 포화 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 감압 하에 용매를 제거한 후, I-12b를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59–7.56 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).

단계 3: 5-브로모-2-(tert-부틸)벤조[d]이소티아졸-3(2H)-온 1,1-디옥시드



아세트니트릴 (50 mL) 중 H₅IO₆ (5.9 g, 26 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, CrO₃ (33 mg, 0.33 mmol)를 첨가하고, 이어서 아세트산 무수물 (2.67 g, 26 mmol)을 첨가하였다. 생성된 오렌지색 용액을 0℃로 냉각시키고, 이것에 4-브로모-N-(tert-부틸)-2-메틸 벤젠술폰아미드, I-10b, (1.0 g, 3.3 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 15분 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피에 의해 헥산 중 5% EtOAc로 용리시키면서 정제하고, 목적 분획을 진공 하에 농축시켜 I-12c를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.82–8.14 (m, 3H), 1.66 (s, 9H).

단계 4: 5-브로모-2-(tert-부틸)-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸 1,1-디옥시드

THF (4 mL) 중 I-12c (0.20 g, 0.63 mmol)의 용액에 BH₃·Me₂S (240 mg, 3.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 2 M HCl로 킨칭하고, EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 I-12를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83–7.56 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

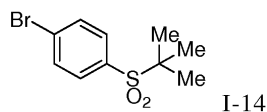
상기 중간체 I-12에 대해 약술된 것과 유사한 방법론에 따라, 표 2의 하기 중간체를 합성하였다.

<표 2>

중간체	구조	명칭	NMR
I-13		5-브로모-2-메틸-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸 1,1-디옥시드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.63-7.60 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.89 (s, 3H).

중간체 I-14

[0509] 1-브로모-4-(tert-부틸술폰닐)벤젠



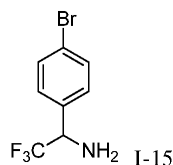
[0510]

[0511] DCM (10.0 mL) 중 (4-브로모페닐)(tert-부틸)술폰 (1.00 g, 4.08 mmol)의 용액에 실온에서 m-CPBA (2.01 g, 8.97 mmol, 77 중량%)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 Na₂S₂O₃ 및 포화 수성 Na₂CO₃로 켄칭하였다. 반응물을 DCM (3x)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 I-14를 수득하였다.

[0512] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H).

[0513] 중간체 15A 및 15B

[0514] 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄아민



[0515]

[0516] 실온에서 톨루엔 (14 mL) 중 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄아민 (1.00 g, 3.95 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 용액 (4.35 mL, 4.35 mmol, THF 중 1M)을 첨가 (적가)하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, BH₃·THF (7.90 mL, 7.90 mmol, THF 중 1M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 0°C에서 2M 수성 NaOH (5.93 mL, 11.9 mmol)를 천천히 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반한 다음, 유기 층을 분리하고, 1N 수성 NaOH 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 반응 혼합물에 대한 거울상이성질체의 SFC 분리를 키랄팩(ChiralPak) AZ-H를 사용하여 CO₂ 중 7% 메탄올 개질제로 달성하였다: 체류 시간 = 2.37 (I-15A) 및 2.89 (I-15B) 분.

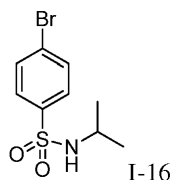
LRMS (ESI)

[0517] 계산치 C₈H₈NBrF₃ [M+H]⁺: 255, 실측치 255. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.38 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 1.78 (br s, 2H).

[0518]

[0519] 중간체 16

[0520] 4-브로모-N-이소프로필벤젠술폰아미드



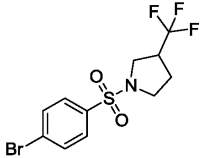
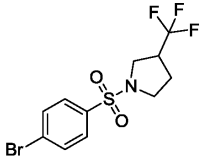
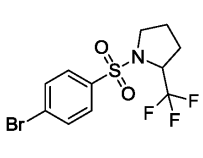
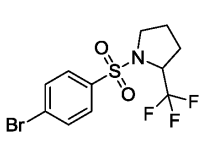
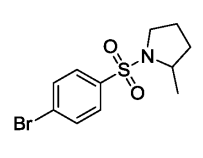
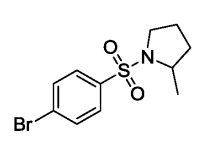
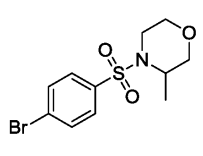
[0521]

[0522] CH₂Cl₂ (7 mL) 중 프로판-2-아민 (160 mg, 2.6 mmol) 및 DIPEA (780 mg, 6.0 mmol)의 용액에 CH₂Cl₂ (14 mL) 중 4-브로모벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (510 mg, 2.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물 (20 mL)에 붓고, CH₂Cl₂ (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 상에서 (석유 에테르/EtOAc: 20/1) 정제하여 4-브로모-N-이소프로필벤젠술폰아미드를 수득하였다.

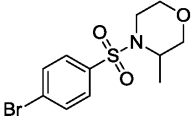
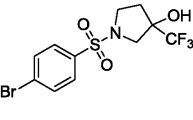
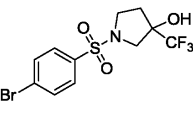
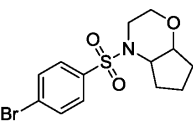
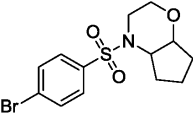
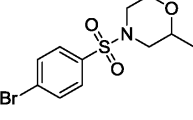
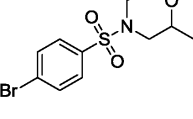
[0522] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 – 7.72 (m, 2 H), 7.65 – 7.62 (m, 2 H), 4.43 (d, J = 7.52 Hz, 1 H), 3.49 – 3.44 (m, 1 H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 6 H).

[0523] 표 3에 중간체 16의 것과 유사한 방식으로 제조한 중간체를 개시하였다.

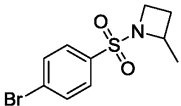
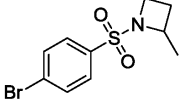
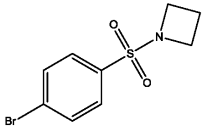
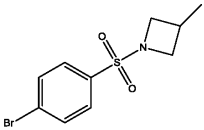
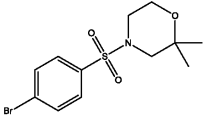
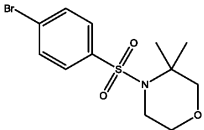
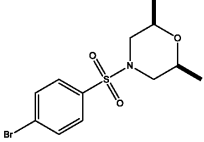
[0524] <표 3>

중간체	구조	화합물 명칭	NMR/ MS
I-17A		(R 또는 S)-1-((4-브로모페닐)술포닐)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘 SFC 체류 시간 (키랄팩, IF, CO ₂ 중 20% MeOH) = 1.91 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₁ H ₁₂ BrF ₃ NO ₂ S [M+H] ⁺ : 359, 실측치 359
I-17B		(R 또는 S)-1-((4-브로모페닐)술포닐)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘 SFC 체류 시간 (키랄팩, IF, CO ₂ 중 20% MeOH) = 2.23 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₁ H ₁₂ BrF ₃ NO ₂ S [M+H] ⁺ : 359, 실측치 359
I-18A		(R 또는 S)-1-((4-브로모페닐)술포닐)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘 SFC 체류 시간 (키랄팩, IF, CO ₂ 중 15% 이소프로판올) = 1.88 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₁ H ₁₂ BrF ₃ NO ₂ S [M+H] ⁺ : 359, 실측치 359
I-18B		(R 또는 S)-1-((4-브로모페닐)술포닐)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘 SFC 체류 시간 (키랄팩, IF, CO ₂ 중 15% 이소프로판올) = 2.21 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₁ H ₁₂ BrF ₃ NO ₂ S [M+H] ⁺ : 359, 실측치 359
I-19A		(R 또는 S)-1-((4-브로모페닐)술포닐)-2-메틸피롤리딘 SFC 체류 시간 (키랄팩, AD-H, CO ₂ 중 15% MeOH) = 3.03 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₁ H ₁₃ BrNO ₂ S [M+H] ⁺ : 305, 실측치 305
I-19B		(R 또는 S)-1-((4-브로모페닐)술포닐)-2-메틸피롤리딘 SFC 체류 시간 (키랄팩, AD-H, CO ₂ 중 15% MeOH) = 4.40 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₁ H ₁₃ BrNO ₂ S [M+H] ⁺ : 305, 실측치 305
I-20A		(R 또는 S)-4-((4-브로모페닐)술포닐)-3-메틸모르폴린 SFC 체류 시간 (키랄팩, AZ-H, CO ₂ 중 15% MeOH) = 3.29 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₁ H ₁₃ BrNO ₃ S [M+H] ⁺ : 321, 실측치 321

[0525]

I-20B		(R 또는 S)-4-((4-브로모페닐)술포닐)-3-메틸모르폴린 SFC 체류 시간 (키랄팩, AZ-H, CO ₂ 중 15% MeOH) = 5.52 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₁ H ₁₅ BrNO ₃ S [M+H] ⁺ : 321, 실측치 321
I-21A		(R 또는 S)-1-((4-브로모페닐)술포닐)-3-(트리플루오로메틸) 피롤리딘-3-올 SFC 체류 시간 (키랄팩, AZ-H, CO ₂ 중 15% MeOH) = 2.01 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₁ H ₁₂ BrF ₃ NO ₃ S [M+H] ⁺ : 375, 실측치 375
I-21B		(R 또는 S)-1-((4-브로모페닐)술포닐)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-3- 올 SFC 체류 시간 (키랄팩, AZ-H, CO ₂ 중 15% MeOH) = 4.02 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₁ H ₁₂ BrF ₃ NO ₃ S [M+H] ⁺ : 375, 실측치 375
I-22A		(4a R 또는 S, 7a R 또는 S)-4-((4- 브로모페닐)술포닐)옥타하드로 시클로펜타[b][1,4]옥사진 SFC 체류 시간 (키랄팩, AD-H, CO ₂ 중 25% MeOH) = 3.85 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₃ H ₁₇ BrNO ₃ S [M+H] ⁺ : 347, 실측치 347
I-22B		(4a R 또는 S, 7a R 또는 S)-4-((4- 브로모페닐)술포닐)옥타하드로 시클로펜타[b][1,4]옥사진 SFC 체류 시간 (키랄팩, AD-H, CO ₂ 중 25% MeOH) = 4.98 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₃ H ₁₇ BrNO ₃ S [M+H] ⁺ : 347, 실측치 347
I-23A		(R 또는 S)-4-((4-브로모페닐)술포닐)-2-메틸모르폴린 SFC 체류 시간 (키랄팩, AD-H, CO ₂ 중 20% MeOH) = 3.15 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₁ H ₁₅ BrNO ₃ S [M+H] ⁺ : 321, 실측치 321
I-23B		(R 또는 S)-4-((4-브로모페닐)술포닐)-2-메틸모르폴린 SFC 체류 시간 (키랄팩, AD-H, CO ₂ 중 20% MeOH) = 3.85 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₁ H ₁₅ BrNO ₃ S [M+H] ⁺ : 321, 실측치 321

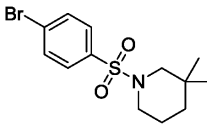
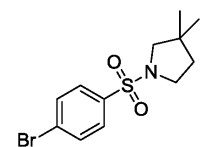
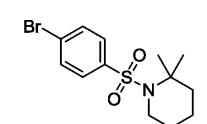
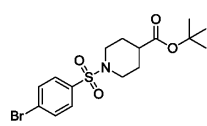
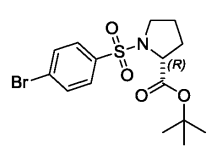
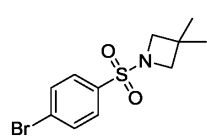
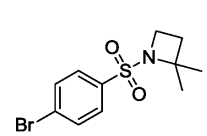
[0526]

I-24A		(R 또는 S)-1-((4-브로모페닐)술포닐)-2-메틸아제티딘 SFC 체류 시간 (키랄팩, AD-H, CO ₂ 중 10% MeOH) = 3.92 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₀ H ₁₃ BrNO ₂ S [M+H] ⁺ : 291, 실측치 291
I-24B		(R 또는 S)-1-((4-브로모페닐)술포닐)-2-메틸아제티딘 SFC 체류 시간 (키랄팩, AD-H, CO ₂ 중 10% MeOH) = 4.54 분.	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₀ H ₁₃ BrNO ₂ S [M+H] ⁺ : 291, 실측치 291
I-25		1-((4-브로모페닐)술포닐) 아제티딘	LRMS (ESI) 계산치 C ₉ H ₁₁ BrNO ₂ S [M+H] ⁺ : 277, 실측치 277
I-26		1-((4-브로모페닐)술포닐)-3- 메틸아제티딘	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₀ H ₁₃ BrNO ₂ S [M+H] ⁺ : 291, 실측치 291
I-27		4-((4-브로모페닐)술포닐)-2,2- 디메틸모르폴린	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₂ H ₁₇ BrNO ₃ S [M+H] ⁺ : 335, 실측치 335
I-28		4-((4-브로모페닐)술포닐)-3,3- 디메틸모르폴린	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₂ H ₁₇ BrNO ₃ S [M+H] ⁺ : 335, 실측치 335
I-29		(시스)-4-((4- 브로모페닐)술포닐)-2,6- 디메틸모르폴린	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₂ H ₁₇ BrNO ₃ S [M+H] ⁺ : 335, 실측치 335

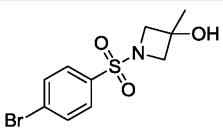
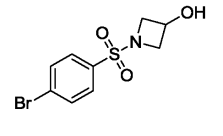
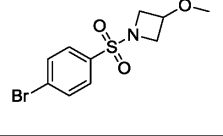
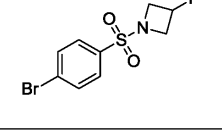
[0527]

I-30		(트랜스)-4-((4-브로모페닐)술포닐)-2,6-디메틸모르폴린	LRMS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{17}BrNO_3S$ [M+H] ⁺ : 335, 실측치 335
I-31		1-((4-브로모페닐)술포닐)-2,2-디메틸피롤리딘	LRMS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{17}BrNO_2S$ [M+H] ⁺ : 319, 실측치 319
I-32		4-브로모-N-이소프로필-N-메틸벤젠술포나미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{10}H_{15}BrNO_2S$ [M+H] ⁺ : 293, 실측치 293
I-33		4-브로모-N-에틸-N-메틸벤젠술포나미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_9H_{13}BrNO_2S$ [M+H] ⁺ : 279, 실측치 279
I-34		1-((4-브로모페닐)술포닐)피페리딘	LRMS (ESI) 계산치 $C_{11}H_{15}BrNO_2S$ [M+H] ⁺ : 305, 실측치 305
I-35		1-((4-브로모페닐)술포닐)피롤리딘	LRMS (ESI) 계산치 $C_{10}H_{13}BrNO_2S$ [M+H] ⁺ : 291, 실측치 291
I-36		4-브로모-N,N-디에틸벤젠술포나미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{10}H_{15}BrNO_2S$ [M+H] ⁺ : 293, 실측치 293

[0528]

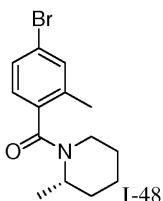
I-37		1-((4-브로모페닐)술포닐)-3,3-디메틸피페리딘	LRMS (ESI) 계산치 $C_{13}H_{19}BrNO_2S$ [M+H] ⁺ : 333, 실측치 333
I-38		1-((4-브로모페닐)술포닐)-3,3-디메틸피롤리딘	LRMS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{17}BrNO_2S$ [M+H] ⁺ : 319, 실측치 319
I-39		1-((4-브로모페닐)술포닐)-2,2-디메틸피페리딘	LRMS (ESI) 계산치 $C_{13}H_{19}BrNO_2S$ [M+H] ⁺ : 333, 실측치 333
I-40		<i>tert</i> -부틸 1-((4-브로모페닐)술포닐)피페리딘-4-카르복실레이트	LRMS (ESI) 계산치 $C_{16}H_{23}BrNO_4S$ [M+H] ⁺ : 405, 실측치 405
I-41		(R)- <i>tert</i> -부틸 1-((4-브로모페닐)술포닐)피롤리딘-2-카르복실레이트	LRMS (ESI) 계산치 $C_{15}H_{21}BrNO_4S$ [M+H] ⁺ : 391, 실측치 413
I-42		1-((4-브로모페닐)술포닐)-3,3-디메틸아제티딘	LRMS (ESI) 계산치 $C_{11}H_{15}BrNO_2S$ [M+H] ⁺ : 305, 실측치 306
I-43		1-((4-브로모페닐)술포닐)-2,2-디메틸아제티딘	LRMS (ESI) 계산치 $C_{11}H_{15}BrNO_2S$ [M+H] ⁺ : 305, 실측치 306

[0529]

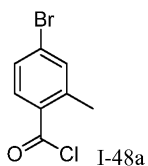
I-44		1-((4-브로모페닐)술포닐)-3-메틸아제티딘-3-올	LRMS (ESI) 계산치 $C_{10}H_{13}BrNO_3S$ [M+H] ⁺ : 307, 실측치 308
I-45		1-((4-브로모페닐)술포닐)아제티딘-3-올	LRMS (ESI) 계산치 $C_9H_{11}BrNO_3S$ [M+H] ⁺ : 294, 실측치 294
I-46		1-((4-브로모페닐)술포닐)-3-메톡시아제티딘	LRMS (ESI) 계산치 $C_{10}H_{13}BrNO_3S$ [M+H] ⁺ : 307, 실측치 308
I-47		1-((4-브로모페닐)술포닐)아제티딘-3-올	LRMS (ESI) 계산치 $C_9H_{10}BrFNO_2S$ [M+H] ⁺ : 295, 실측치 295

중간체 I-48

(S)-(4-브로모-2-메틸페닐)(2-메틸피페리딘-1-일)메탄론

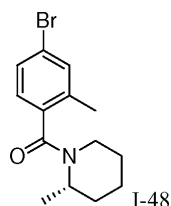


단계 1: 4-브로모-2-메틸벤조일 클로라이드



4-브로모-2-메틸벤조산 (1.40 g, 6.50 mmol)을 티오닐 클로라이드 (20 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 진공 하에 농축시켜 조 표제 산 클로라이드 1.35 g을 황색 고체로서 수득하였다.

단계 2: (S)-(4-브로모-2-메틸페닐)(2-메틸피페리딘-1-일)메탄론



50 mL 둥근 바닥 플라스크에 DCM (20 mL) 중 트리에틸아민 (1.43 g, 14.22 mmol) 및 (S)-2-메틸피페리딘 (0.52 g, 5.21 mmol)을 채웠다. 생성된 용액을 빙조 중에서 냉각시켰다. DCM (20 mL) 중 4-브로모-2-메틸벤조일 클로라이드 (1.10 g, 4.74 mmol)의 용액을 0-4℃에서 적가하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응물을 주위 온도에서

2시간 동안 교반하였으며, 이때 물 (10 mL)을 첨가하였다. 켄칭된 반응물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/석유 에테르 (1/8)로 용리시키면서 정제하여 표제 아미드를 수득하였다.

LCMS (ESI) 계산치 C₁₄H₁₈BrNO [M + H]⁺: 296, 298 (1:1), 실측치 296, 298 (1:1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.51-7.41 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 1H), 4.85-4.35 (m, 1H), 3.71-3.45 (m, 0.5H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.90-2.71 (m, 0.5H), 2.23-2.14 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 4H), 1.17-0.95 (m, 5H).

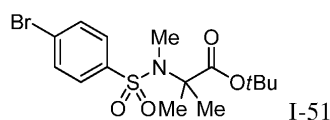
표 4에 적절한 브로모벤조산 및 아민을 사용하여 (S)-(4-브로모-2-메틸페닐)(2-메틸피페리딘-1-일)메탄론 I-48에 대한 것과 유사한 방식으로 제조한 중간체를 개시하였다.

<표 4>

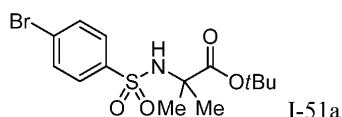
중간체	구조	명칭	¹ H NMR / MS
I-49		(R)-(4-브로모-2-메틸페닐)(2-메틸피페리딘-1-일)메탄론	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.77 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz), 3.29 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.90 (m, 4H).
I-50		(4-브로모-2-메틸페닐)(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄론	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₄ H ₁₇ BrNO [M + H] ⁺ : 296, 298 (1:1), 실측치 296, 298 (1:1). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.87-4.77 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).

중간체 I-51

tert-부틸 2-(4-브로모-N-메틸페닐술폰아미도)-2-메틸프로파노에이트



단계 1: tert-부틸 2-(4-브로모페닐술폰아미도)-2-메틸프로파노에이트

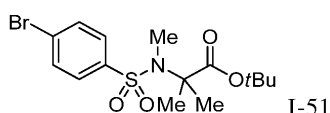


N₂의 분위기 하에 자기 교반 막대가 구비된 오븐 건조된 둥근 바닥 플라스크에 4-브로모벤젠-1-술폰일 클로라이드 (1 g, 4 mmol), DCM (9 mL), 및 트리에틸아민 (1.3 mL, 9.4 mmol)을 채웠다. 용액을 0°C로 냉각시키고, tert-부틸 2-아미노-2-메틸프로파노에이트 (0.5 g, 3.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 실온으

로 밤새 가온하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 로 켄칭하고, DCM (50 mL)으로 희석하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 tert-부틸 2-(4-브로모페닐술폰아미도)-2-메틸프로파노에이트 I-51a는 후속 단계에 사용하기에 충분한 순도를 가졌다.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 7.75 – 7.73 (m, 2H), 7.62 – 7.60 (m, 2H), 5.40 (bs, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (s, 6H).

단계 2: tert-부틸 2-(4-브로모-N-메틸페닐술폰아미도)-2-메틸프로파노에이트

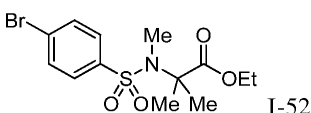


N_2 의 분위기 하에 자기 교반 막대가 구비된 오븐 건조된 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 2-(4-브로모페닐술폰아미도)-2-메틸프로파노에이트 I-51a (815 mg, 2.2 mmol), 및 DMF (6.5 mL)를 채웠다. 용액을 0°C 로 냉각시키고, 수소화나트륨 (129 mg, 3.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 메틸 아이오다이드 (0.4 mL, 6.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 1-2시간에 걸쳐 가온하였다. 포화 NH_4Cl (20 mL)로 켄칭하고, Et_2O (50 mL)로 희석하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 tert-부틸 2-(4-브로모-N-메틸페닐술폰아미도)-2-메틸프로파노에이트 I-51을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 (헥산/ EtOAc 구배) 정제하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 7.87 – 7.85 (m, 2H), 7.64 – 7.62 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.48 (s, 15H).

중간체 I-52

에틸 2-(4-브로모-N-메틸페닐술폰아미도)-2-메틸프로파노에이트

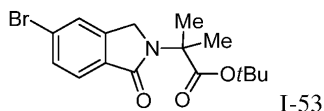


N_2 의 분위기 하에 자기 교반 막대가 구비된 오븐 건조된 둥근 바닥 플라스크에 4-브로모벤젠-1-술폰일 클로라이드 (1.1 g, 4.3 mmol), DCM (9 mL), 및 트리에틸아민 (1.4 mL, 10.3 mmol)을 채웠다. 용액을 0°C 로 냉각시키고, 에틸 2-메틸-2-(메틸아미노)프로파노에이트 (0.5 g, 3.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 실온으로 밤새 가온하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 로 켄칭하고, DCM (50 mL)으로 희석하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 (헥산/ EtOAc 구배) 정제하여 에틸 2-(4-브로모-N-메틸페닐술폰아미도)-2-메틸프로파노에이트 I-52를 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 7.86 (d, $J = 8.20$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.15$ Hz, 2H), 4.25 (q, $J = 7.07$ Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.30 – 1.26 (m, 3H).

중간체 I-53

tert-부틸 2-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-메틸프로파노에이트



N_2 의 분위기 하에 자기 교반 막대가 구비된 오븐 건조된 둥근 바닥 플라스크에 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트 (1 g, 3.3 mmol), $t\text{BuOH}$ (15.5 mL), 트리에틸아민 (0.7 mL, 4.9 mmol), 및 tert-부틸 2-아미노-2-메

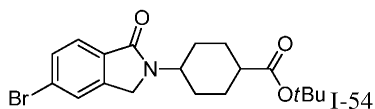
틸프로파노에이트 (775 mg, 4.9 mmol)를 채웠다. 용액을 환류 하에 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 (헥산/EtOAc 구배) 정제하여 tert-부틸 2-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-메틸프로파노에이트 I-53을 수득하였다.

¹H

NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 7.68 (d, *J* = 7.95 Hz, 1H), 7.59 – 7.57 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.45 (s, 9H).

중간체 I-54

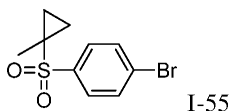
tert-부틸 4-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)시클로헥산카르복실레이트



N₂의 분위기 하에 자기 교반 막대가 구비된 오븐 건조된 둥근 바닥 플라스크에 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트 (500 mg, 1.6 mmol), THF (4.8 mL), 트리에틸아민 (0.6 mL, 4.1 mmol), 및 tert-부틸 4-아미노시클로헥산카르복실레이트 (647 mg, 3.3 mmol)를 채웠다. 반응 혼합물을 환류 하에 12 – 16시간 동안 가열하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 오일을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 헥산/EtOAc 구배로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 4-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)시클로헥산카르복실레이트 I-54를 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, *J* = 7.92 Hz, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 4.33 – 4.29 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.74 – 1.66 (m, 3H), 1.60 – 1.52 (m, 5H).

1-브로모-4-((1-메틸시클로프로필)술포닐)벤젠

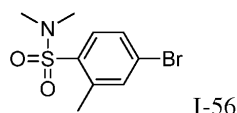


-78°C에서 THF (1.5 mL) 중 1-브로모-4-(시클로프로판술포닐)벤젠 (100 mg, 0.383 mmol)에 TMEDA (69.4 μL, 0.460 mmol)에 이어서 BuLi (239 μL, 0.383 mmol)을 첨가하고, 반응물을 이 온도에서 45분 동안 교반한 다음, 아이오도메탄 (239 μL, 3.83 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온으로 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 실리카 상에 직접 로딩하고, 5-40% EtOAc/헥산으로 용리시킴으로써 정제하여 1-브로모-4-((1-메틸시클로프로필)술포닐)벤젠을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 1.60 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 0.84 (m, 2H).

중간체 I-56

4-브로모-N,N,2-트리메틸벤젠술포나미드

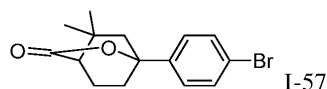


DCM (2.0 mL) 중 4-브로모-2-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (0.300 g, 1.11 mmol)의 교반 용액에 TEA (0.310 mL, 2.23 mmol)에 이어서 디메틸아민 (1.11 mL, 2.23 mmol, THF 중 2M)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 반응물을 진공 하에 농축시키고, 반응물을 실리카 상에 직접 로딩하고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 5-40% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.46 (dm, 1H, *J* = 8.4 Hz), 2.79 (s, 6H), 2.60 (s, 3H).

중간체 I-57

1-(4-브로모페닐)-5,5-디메틸-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-3-온

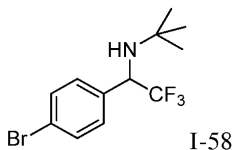


-78℃에서 THF (7.1 mL) 중 1-브로모-4-아이오도벤젠 (600 mg, 2.12 mmol)에 n-BuLi (1.46 mL, 2.33 mmol, 헥산 중 1.60 M)을 첨가 (적가)하고, 반응물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 후, THF (1.5 mL) 중 메틸 2,2-디메틸-4-옥소시클로헥산카르복실레이트 (430 mg, 2.33 mmol)의 용액을 적가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 물이 들은 분리 깔때기에 부어 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3x50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 실리카 크로마토그래피에 의해 0-50% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 생성물을 수집하고, 농축시켜 목적 생성물을 수득하였다.

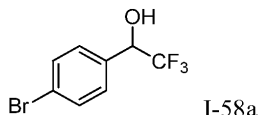
LRMS (ESI) 계산치 C₁₅H₁₈BrO₂ [M+H]⁺: 309, 실측치 309.

중간체 I-58

N-(1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-아민



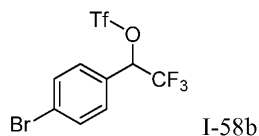
단계 1: 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올



1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올 (1.73 g, 6.84 mmol)을 THF (3.4 mL) 중에 용해시키고, 0℃에서 수소화붕소나트륨 (0.285 g, 7.52 mmol)으로 처리하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피에 의해 헥산 중 5-30% EtOAc로 용리시키면서 정제하고, 목적 분획을 진공 하에 농축시켜 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.06-4.96 (m, 1H), 2.63 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H).

단계 2: 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트



DCE (12 mL) 중 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올 (1.5 g, 5.9 mmol) 및 2,6-루티딘 (1.10 mL, 9.41

mmol)의 용액을 -15℃로 냉각시키고, 트리플산 무수물 (8.82 mL, 8.82 mmol, 1.0 M DCM)을 적가하였다. 반응물을 -15℃ 내지 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물, HCl (1 N), 및 염수로 세척하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트를 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.85-5.74 (m, 1H).

단계 3: N-(1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-아민

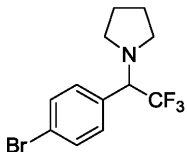
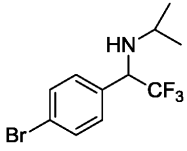
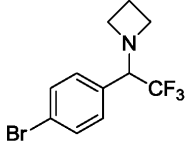
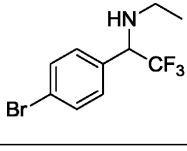
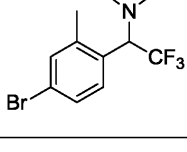
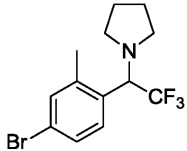
1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (7.59 g, 19.6 mmol)를 시클로헥산 (70 mL) 및 2-메틸프로판-2-아민 (6.23 mL, 58.8 mmol) 중에 용해시키고, DMAP (0.240 g, 1.96 mmol) 및 분쇄되고 건조된 탄산칼륨 (5.42 g, 39.2 mmol) (진공 하에 60℃에서 1시간 동안 건조시킴)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃로 가열하고, 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피에 의해 헥산 중 2-20% EtOAc로 용리시키면서 정제하고, 목적 분획을 진공 하에 농축시켜 N-(1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-아민을 수득하였다.

LRMS (ESI) 계산치 C₁₂H₁₆BrF₃N [M+H]⁺: 310, 실측치 310.

상기 중간체 1-58에 대해 약술된 유사한 방법론에 따라, 표 5의 하기 중간체를 합성하였다. 선택된 경우에, DMAP를 사용하지 않도록 및/또는 조 생성물을 그대로 사용하도록 및/또는 대안적으로 2.0-3.0 당량의 아민 및/또는 1.5-3.0 당량의 분쇄된 건조된 탄산칼륨을 이용하도록 일반적 절차를 변경하였다.

[0598]

<표 5>

중간체	구조	명칭	LCMS
I-59		1-(1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘	LRMS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{14}BrF_3N$ $[M+H]^+$: 308, 실측치 308
I-60		N-(1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)프로판-2-아민	LRMS (ESI) 계산치 $C_{11}H_{14}BrF_3N$ $[M+H]^+$: 296, 실측치 296
I-61		1-(1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘	LRMS (ESI) 계산치 $C_{11}H_{12}BrF_3N$ $[M+H]^+$: 294, 실측치 294
I-62		1-(4-브로모페닐)-N-에틸-2,2,2-트리플루오로에탄아민	LRMS (ESI) 계산치 $C_{10}H_{12}BrF_3N$ $[M+H]^+$: 282, 실측치 282
I-63		1-(4-브로모-2-메틸페닐)-2,2,2-트리플루오로-N,N-디메틸에탄아민	LRMS (ESI) 계산치 $C_{11}H_{14}BrF_3N$ $[M+H]^+$: 296, 실측치 296.
I-64		1-(1-(4-브로모-2-메틸페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘	1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H, J = 8.4, 1.8 Hz), 3.29 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.90 (m, 4H).

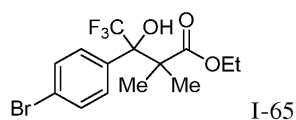
[0599]

[0600]

[0601]

중간체 I-65

에틸 3-(4-브로모페닐)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-2,2-디메틸부타노에이트



[0602]

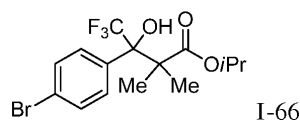
[0603]

N_2 의 분위기 하에 자기 교반 막대가 구비된 오븐 건조된 둥근 바닥 플라스크에 에틸 이소부티레이트 (689 mg, 5.9 mmol) 및 THF (2.5 ml)를 채웠다. 용액을 $-78^\circ C$ 로 냉각시키고, 리튬 디이소프로필아미드 (3.0 mL, 5.9 mmol, THF 중 2.0 M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올 (0.5 g, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 1-2시간에 걸쳐 가온하고, 포화 수성 NH_4Cl (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 (헥산/EtOAc 구배) 정제하여 에틸 3-(4-브로모페닐)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-2,2-디메틸부타노에이트 I-65를 수득하였다.

LRMS (ESI) 계산치 $C_{14}H_{17}BrF_3O_3$ $[M+H]^+$: 370, 실측치 370. 1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.31 – 4.27 (m, 2H), 1.38 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H).

중간체 I-66

이소프로필 3-(4-브로모페닐)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-2,2-디메틸부타노에이트

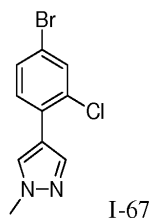


N_2 의 분위기 하에 자기 교반 막대가 구비된 오븐 건조된 둥근 바닥 플라스크에 이소프로필 이소부티레이트 (772 mg, 5.9 mmol) 및 THF (2.5 ml)를 채웠다. 용액을 $-78^\circ C$ 로 냉각시키고, 리튬 디이소프로필아미드 (3.0 mL, 5.9 mmol, THF 중 2.0 M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄 (0.5 g, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 1-2시간에 걸쳐 가온하고, 포화 수성 NH_4Cl (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 (헥산/EtOAc 구배) 정제하여 이소프로필 3-(4-브로모페닐)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-2,2-디메틸부타노에이트 I-66을 수득하였다.

1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.31 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.27 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 1.3 Hz, 3H).

중간체 I-67

4-(4-브로모-2-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸

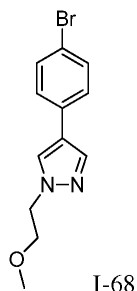


4-브로모-2-클로로-1-아이오도벤젠 (500 mg, 1.58 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (295 mg, 1.41 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (115 mg, 0.158 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (1.03 g, 4.73 mmol)을 20 mL 마이크로웨이브 바이알 중에서 합하고, 디옥산 (10 mL) 및 물 (1.0 mL) 중에 용해시켰다. 바이알을 밀봉하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 반응물을 $90^\circ C$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 바이알을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘을 사용하여 건조시켰다. 이어서, 용액을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피에 의해 헥산 중 10-50% EtOAc로 용리시키면서 정제하고, 목적 분획을 진공 하에 농축시켜 4-(4-브로모-2-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸을 수득하였다.

LRMS (ESI) 계산치 $C_{10}H_9BrClN_2$ $[M+H]^+$: 273, 실측치 273.

중간체 I-68

[0616] 4-(4-브로모페닐)-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸

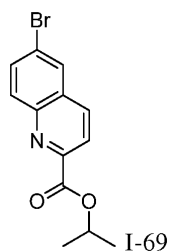


[0617]

[0618] 4-(4-브로모페닐)피라졸 (150 mg, 0.672 mmol) 및 탄산세슘 (876 mg, 2.69 mmol)을 20 mL 바이알 중에서 합하고, DMF (1.3 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 2-브로모에틸 메틸 에테르 (0.253 mL, 2.69 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 (x 2)로 세척하였다. 유기 용액을 MgSO₄로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 4-(4-브로모페닐)-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LRMS (ESI) 계산치 C₁₂H₁₄BrN₂O [M+H]⁺: 283, 실측치 283.

[0619] 중간체 I-69

[0620] 이소프로필 6-브로모퀴놀린-2-카르복실레이트



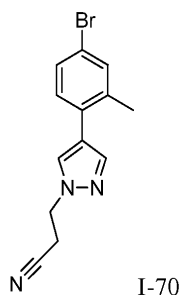
[0621]

[0622] 6-브로모퀴놀린-2-카르복실산 (40 mg, 0.16 mmol) 및 HATU (121 mg, 0.317 mmol)를 4 mL 바이알 중 DMF (0.5 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 5분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, DMF (0.5 mL) 중 2-프로판올 (24 μL, 0.31 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (83 μL, 0.48 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 충분한 양의 물로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 MgSO₄를 사용하여 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 이소프로필 6-브로모퀴놀린-2-카르복실레이트를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0623] LRMS (ESI) 계산치 C₁₃H₁₃BrNO₂ [M+H]⁺: 294, 실측치 294.

[0624] 중간체 I-70

[0625] 3-(4-(4-브로모-2-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴



[0626]

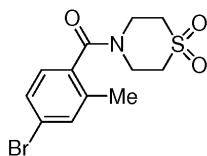
[0627] 5-브로모-2-아이오도톨루엔 (0.077 mL, 0.539 mmol), 3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-

피라졸-1-일)프로판니트릴 (120 mg, 0.485 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (39.4 mg, 0.054 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (343 mg, 1.62 mmol)을 20 mL 마이크로웨이브 바이알 중에서 합하고, 디옥산 (2.5 mL) 및 물 (0.25 mL) 중에 용해시켰다. 바이알을 밀봉하고, 아르곤으로 플라싱하였다. 반응물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 바이알을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘을 사용하여 건조시켰다. 이어서, 용액을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피에 의해 헥산 중 10-50% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 진공 하에 농축시켜 3-(4-(4-브로모-2-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴을 수득하였다.

LRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 290, 실측치 290.

중간체 I-71

(4-브로모-2-메틸페닐)(1,1-디옥시도티오모르폴리노)메타논



I-71

N_2 의 분위기 하에 자기 교반 막대가 구비된 오븐 건조된 둥근 바닥 플라스크에 4-브로모-2-메틸벤조산 (300 mg, 1.4 mmol), DMF (3.9 mL), (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트; HATU) (663 mg, 1.7 mmol), 휘니그 염기 (0.73 mL, 4.2 mmol), 및 티오모르폴린-1,1-디옥시드 (236 mg, 1.7 mmol)를 채웠다. 생성된 반응 혼합물을 12 - 16시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 오일을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 헥산/EtOAc 구배로 용리시키면서 정제하여 (4-브로모-2-메틸페닐)(1,1-디옥시도티오모르폴리노)메타논 I-71을 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.09 Hz, 1H), 4.46 – 4.42 (m, 2H), 3.77 – 3.73 (m, 2H), 3.19 – 3.15 (m, 2H), 2.93 – 2.89 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).

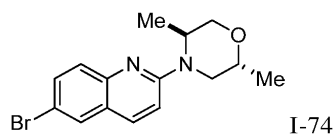
표 6에 약술된 하기 화합물을 상기 중간체 I-71에 대해 상기 약술된 일반적 절차를 사용하여 유사하게 제조하였다.

<표 6>

중간체	구조	명칭	^1H NMR / MS
I-72		(4-브로모-2-메틸페닐)(2-에틸피페리딘-1-일)메타논	LRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 313, 실측치 313
I-73		(4-브로모-2-메틸페닐)(2-이소프로필피페리딘-1-일)메타논	LRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 327, 실측치 327

중간체 I-74

[0638] (2R,5S)-4-(6-브로모퀴놀린-2-일)-2,5-디메틸모르폴린



[0639]

[0640]

N₂의 분위기 하에 자기 교반 막대가 구비된 오븐 건조된 마이크로웨이브 바이알에 6-브로모-2-클로로퀴놀린 (200 mg, 0.8 mmol), ACN (0.4 mL), 트리에틸아민 (0.8 mL, 5.8 mmol), 및 (2R,5S)-디메틸모르폴린 (475 mg, 4.1 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 90℃로 12 - 16시간 동안 가열하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 오일을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 헥산/EtOAc 구배로 용리시키면서 정제하여 (2R,5S)-4-(6-브로모퀴놀린-2-일)-2,5-디메틸모르폴린 I-74를 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ

7.81 (d, *J* = 9.19 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.22 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.89 – 3.85 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 6H).

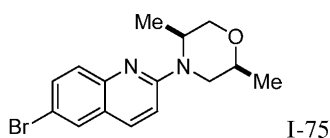
[0641]

[0642]

중간체 I-75

[0643]

(2S,5S)-4-(6-브로모퀴놀린-2-일)-2,5-디메틸모르폴린



[0644]

[0645]

N₂의 분위기 하에 자기 교반 막대가 구비된 오븐 건조된 마이크로웨이브 바이알에 6-브로모-2-클로로퀴놀린 (200 mg, 0.8 mmol), ACN (0.4 mL), 트리에틸아민 (0.8 mL, 5.8 mmol), 및 (2S,5S)-2,5-디메틸모르폴린 (475 mg, 4.1 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 90℃로 12 - 16시간 동안 가열하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 오일을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 헥산/EtOAc 구배로 용리시키면서 정제하여 (2S,5S)-4-(6-브로모퀴놀린-2-일)-2,5-디메틸모르폴린 I-75를 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ

7.81 (d, *J* = 9.19 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.22 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.89 – 3.85 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 6H).

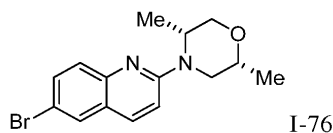
[0646]

[0647]

중간체 I-76

[0648]

(2R,5R)-4-(6-브로모퀴놀린-2-일)-2,5-디메틸모르폴린



[0649]

[0650]

N₂의 분위기 하에 자기 교반 막대가 구비된 오븐 건조된 마이크로웨이브 바이알에 6-브로모-2-클로로퀴놀린 (200 mg, 0.8 mmol), ACN (0.4 mL), 트리에틸아민 (0.8 mL, 5.8 mmol), 및 (2R,5R)-2,5-디메틸모르폴린 (475 mg, 4.1 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 90℃로 12 - 16시간 동안 가열하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 오일을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 헥산/EtOAc 구배로 용리시키면서 정제하여 (2R,5R)-4-(6-브로모퀴놀린-2-일)-2,5-디메틸모르폴린 I-76을 수득하였다.

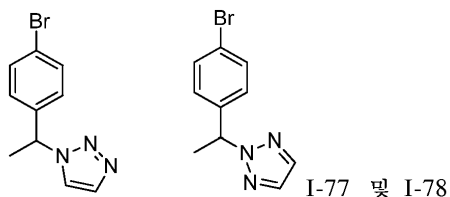
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ 7.81 (d, *J* = 9.19 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.22 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.89 – 3.85 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 6H).

[0651]

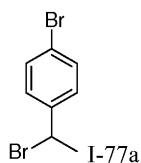
[0652] 중간체 I-77 및 I-78

[0653] 2-(1-(4-브로모페닐)에틸)-2H-1,2,3-트리아졸 I-77 및 1-(1-(4-브로모페닐)에틸)-4,5-디히드로-1H-1,2,3-트리아졸 I-78



[0654]

[0655] 단계 1: 1-브로모-4-(1-브로모에틸)벤젠



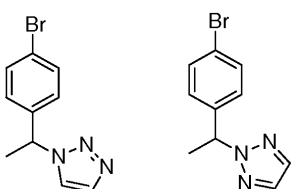
[0656]

[0657] 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 클로로포름 (100 mL) 중 1-브로모-4-에틸벤젠 (5.10 g, 27.6 mmol, 1.0 당량), N-브로모숙신이미드 (5.77 g, 32.4 mmol, 1.2 당량) 및 아조-비스-이소부티로니트릴 (0.89 g, 5.4 mmol, 0.2 당량)을 넣었다. 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하고, 주위 온도로 냉각시켰다. 이어서, 물 (100 mL)을 첨가하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:20)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.15 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)

[0658]

[0659] 단계 2: 2-(1-(4-브로모페닐)에틸)-2H-1,2,3-트리아졸 및 1-(1-(4-브로모페닐)에틸)-4,5-디히드로-1H-1,2,3-트리아졸



[0660]

[0661] 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에서, 1-브로모-4-(1-브로모에틸)벤젠 (4.60 g, 17.5 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (60 mL)와 합하였다. 1H-1,2,3-트리아졸 (1.45 g, 21 mmol) 및 탄산칼륨 (6.04 g, 43.75 mmol)을 첨가하였다. 용액을 80°C에서 5시간 동안 가열하였으며, 이때 이것을 물 (100 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 60 mL)로 추출하고, 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 고체를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/3, 10 mL)로 연화처리하고, 여과하여 2종의 표제 생성물을 수득하였다. 2-(1-(4-브로모페닐)에틸)-2H-1,2,3-트리아졸,

LCMS

(ESI) 계산치 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 252, 254 (1:1), 실측치 252, 254 (1:1) 및 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_3$ $[\text{M} - 69]^+$: 183, 185 (1:1), 실측치 183, 185 (1:1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (s, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.82 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0662]

[0663] 1-(1-(4-브로모페닐)에틸)-4,5-디히드로-1H-1,2,3-트리아졸,

LCMS (ESI) 계산치 $C_{10}H_{11}BrN_3$ $[M + H]^+$: 252, 254 (1:1), 실측치 252, 254 (1:1) 및 $C_{10}H_{11}BrN_3$ $[M - 69]^+$: 183, 185 (1:1), 실측치 183, 185 (1:1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.81 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0664]

[0665] 표 7에 1-브로모-4-(1-브로모-2-메틸프로필)벤젠을 사용하여 1-(1-(4-브로모페닐)에틸)-4,5-디히드로-1H-1,2,3-트리아졸에 대한 것과 유사한 절차로 제조한 화합물을 개시하였다.

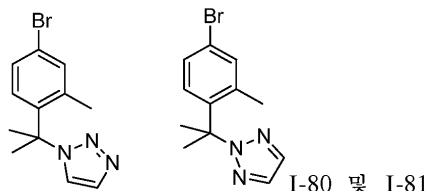
[0666] <표 7>

중간체	구조	화합물 명칭	MS/ 1H NMR
I-79		2-(1-(4-브로모페닐)-2-메틸프로필)-2H-1,2,3-트리아졸	LCMS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{14}BrN_3$ $[M + 1]^+$: 280, 282 (1:1), 실측치 280, 282 (1:1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.07 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.81 (m, 1H), 0.92-0.86 (m, 6H).

[0667]

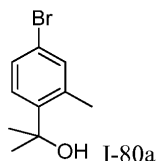
[0668] 중간체 I-80 및 I-81

[0669] 1-(2-(4-브로모-2-메틸페닐)프로판-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸 및 2-(2-(4-브로모-2-메틸페닐)프로판-2-일)-2H-1,2,3-트리아졸



[0670]

[0671] 단계 1: 2-(4-브로모-2-메틸페닐)프로판-2-올

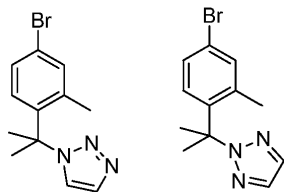


[0672]

[0673] 3구 둥근 바닥 플라스크에서, 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트 (10.00 g, 43.70 mmol)를 질소 분위기 하에 테트라히드로푸란 (60 mL)과 합하였다. 메틸마그네슘 브로마이드 에테르 용액 (3 M, 58.2 mL, 175.00 mmol)을 $-40^\circ C$ 에서 적가하였다. 용액을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 주위 온도로 가온하였다. 주위 온도에서 추가 3시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화 수성 염화암모늄 용액의 첨가에 의해 켄칭하고, 이어서 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0674] 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.24 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.63 (s, 6H).

[0675] 단계 2: 1-(2-(4-브로모-2-메틸페닐)프로판-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸 및 2-(2-(4-브로모-2-메틸페닐)프로판-2-일)-2H-1,2,3-트리아졸



[0676]

[0677]

둥근 바닥 플라스크에서, 2-(4-브로모-2-메틸페닐)프로판-2-올 (2.00 g, 8.77 mmol), 아세토니트릴 (12 mL), 염화철(III) (0.28 g, 8.29 mmol) 및 1H-1,2,3-트리아졸 (1.21 g, 17.54 mmol)을 합하였다. 반응물을 80℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 포화 수성 염화암모늄 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 60 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 C18 플래쉬 크로마토그래피에 의해 아세토니트릴/물 (0.05% 2,2,2-트리플루오로아세트산, 15분에 45%에서 70%)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1-(2-(4-브로모-2-메틸페닐)프로판-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸,

LCMS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{15}BrN_3$

$[M + H]^+$ 280, 282 (1:1) 실측치 280, 282 (1:1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.42-7.26 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 1.67 (s, 3H).

[0678]

2-(2-(4-브로모-2-메틸페닐)프로판-2-일)-2H-1,2,3-트리아졸,

LCMS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{15}BrN_3$ $[M + H]^+$ 280, 282 (1:1) 실측치 280, 282 (1:1); 1H

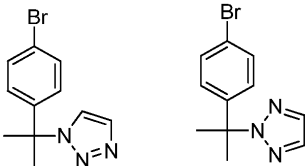
NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (s, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.55 (s, 3H).

[0679]

중간체 I-82 및 I-83

[0680]

1-(2-(4-브로모페닐)프로판-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸 및 2-(2-(4-브로모페닐)프로판-2-일)-2H-1,2,3-트리아졸



I-82 및 I-83

[0681]

[0682]

50 mL 둥근 바닥 플라스크에 2-(4-브로모페닐) 프로판-2-올 (5.10 g, 23.71 mmol), 2H-1,2,3-트리아졸 (3.28 g, 47.4 mmol), 아세토니트릴 (10 mL) 및 삼염화철(III) (1.50 g, 9.48 mmol)을 넣었다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 포화 수성 염화암모늄 용액 (50 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 80 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물 혼합물을 황색 오일로서 3.50 g 수득하였으며, 이를 이어서 정제용 HPLC (칼럼: 엑스 브리지(X Bridge) C18, 19 x 150 mm, 5 μ m; 이동상 A: 물/0.05% 트리플루오로아세트산, 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 20 mL/분; 구배: 10분에 30% B에서 70% B, 220 nm)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1-(2-(4-브로모페닐)프로판-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸,

LCMS (ESI) 계산치

$C_{11}H_{13}BrN_3$ $[M + H]^+$: 266, 268 (1:1), 실측치 266, 268 (1:1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (s, 2H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.10 (s, 6H);

[0683]

2-(2-(4-브로모페닐)프로판-2-일)-2H-1,2,3-트리아졸,

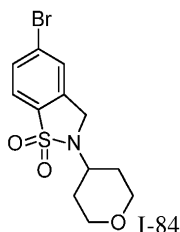
LCMS (ESI) 계산치 $C_{11}H_{13}BrN_3$ $[M + H]^+$: 266,

268 (1:1), 실측치 266, 268 (1:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.28 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.02 (s, 6H).

[0684]

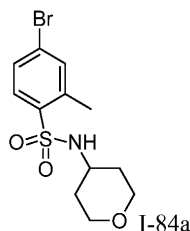
중간체 I-84

[0685] 5-브로모-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸 1,1-디옥시드



[0686]

[0687] 단계 1: 4-브로모-2-메틸-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)벤젠술폰아미드



[0688]

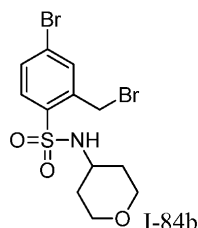
[0689] 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 DCM (100 mL) 중 테트라히드로-2H-피란-4-아민 (2.00 g, 19.7 mmol)의 용액에 이어서 트리에틸 아민 (7.97 g, 78.8 mmol)을 주위 온도에서 넣었다. 이어서, 4-브로모-2-메틸벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (5.00 g, 19.7 mmol)를 동일한 온도에서 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, 물 (100 mL)에 부었다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르/EtOAc (1/1)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS

(ESI) 계산치 $C_{12}H_{17}BrNO_3S [M + H]^+$: 334, 336 (1:1), 실측치 334, 336 (1:1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 4.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H).

[0690]

[0691] 단계 2: 4-브로모-2-(브로모메틸)-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)벤젠술폰아미드



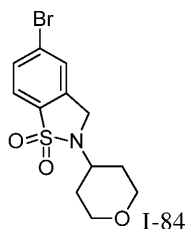
[0692]

[0693] 4-브로모-2-메틸-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)벤젠술폰아미드 (3.80 g, 11.37 mmol)의 클로로포름 용액 (200 mL)에 N-브로모숙신아미드 (2.43 g, 13.64 mmol)에 이어서 아조-비스-이소부티로니트릴 (0.37 g, 2.27 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 생성된 용액을 환류 하에 14시간 동안 가열하고, 물 (200 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/1)로 용리시키면서 정제하여 출발 물질인 4-브로모-2-메틸-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)벤젠술폰아미드, 및 표제 벤질브로마이드의 혼합물 2.00 g을 수득하였다. 이 혼합물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0694] LCMS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{16}Br_2NO_2S [M + H]^+$: 414, 416 (1:1), 실측치 414, 416 (1:1).

[0695]

단계 3: 5-브로모-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸 1,1-디옥시드



[0696]

[0697]

250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 아세트니트릴/물 (100 mL, 1/1) 중 4-브로모-2-메틸-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)벤젠술폰아미드 및 4-브로모-2-(브로모메틸)-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)벤젠술폰아미드의 혼합물 2.00 g을 넣었다. 이어서, 포화 수성 중탄산나트륨 (1.63 g, 19 mmol, 4.00 당량)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 14시간 동안 가열하였으며, 이때 이것을 주위 온도로 냉각되도록 하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS

(ESI) 계산치 C₁₂H₁₅BrNO₃S [M + H]⁺: 332, 334 (1:1), 실측치 332, 334 (1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.69 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 4.41 (s, 2H). 4.11-4.08 (m, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 4H).

[0698]

[0699]

표 8에 테트라히드로-2H-피란-4-아민을 대체하기 위해 시클로헥산아민을 사용하여 5-브로모-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸 1,1-디옥시드 I-84에 대한 것과 유사한 방식으로 제조한 중간체를 개시하였다.

[0700]

<표 8>

중간체	구조	화합물 명칭	MS/ ¹ H NMR
I-85		5-브로모-2-시클로헥실-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸 1,1-디옥시드	LCMS (ESI) 계산치 C ₁₃ H ₁₇ BrNO ₂ S [M + H] ⁺ : 330, 332 (1:1), 실측치 330, 332 (1:1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.68-7.63 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.63-3.73 (m, 1H), 2.26-2.25 (m, 2H), 1.84-1.89 (m, 2H), 1.10-1.72 (m, 6H).
I-86		5-브로모-2-(N-tert-부틸 카르바메이트피페리딘-4-일)시클로헥실-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸 1,1-디옥시드	LCMS (ESI) 계산치 C ₁₇ H ₂₄ BrN ₂ O ₄ S [M + H] ⁺ : 431, 433 (1:1), 실측치 431, 433 (1:1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.66 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.20 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).
I-87		5-브로모-2-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸 1,1-디옥시드	LCMS (ESI) 계산치 C ₁₃ H ₁₇ BrNO ₃ S [M + H] ⁺ : 346, 348 (1:1), 실측치 346, 348 (1:1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.69-7.63 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.69 (s, 3H).

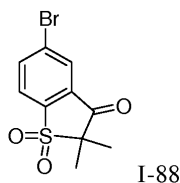
[0701]

[0702]

[0703]

중간체 I-88

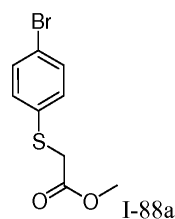
5-브로모-2,2-디메틸벤조[b]티오펜-3(2H)-온 1,1-디옥시드



[0704]

[0705]

단계 1: 메틸 2-((4-브로모페닐)티오)아세테이트



[0706]

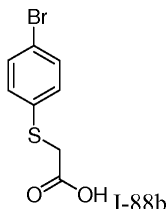
[0707]

250 mL 둥근 바닥 플라스크에 4-브로모벤젠티올 (5.00 g, 26.4 mmol), 메틸-2-브로모아세테이트 (6.07 g, 39.7 mmol), 트리에틸아민 (7.37 mL, 52.9 mmol) 및 테트라히드로푸란 (130 mL)을 넣었다. 혼합물을 70℃에서 4시

간 동안 가열한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (100 mL) 중에 용해시킨 다음, 에틸 아세테이트 (3 x 150 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

GCMS (ES) 계산치 $C_9H_{10}BrO_2S$ $[M]^+$: 260, 262 (1:1), 실측치 260, 262 (1:1).

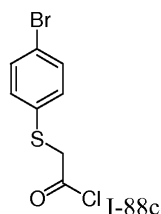
단계 2: 2-((4-브로모페닐)티오)아세트산



500 mL 둥근 바닥 플라스크에 메탄올 (200 mL) 및 물 (20 mL) 중 메틸 2-((4-브로모페닐)티오) 아세테이트 (7.40 g, 28.3 mmol), 수산화나트륨 (2.26 g, 56.6 mmol)을 넣었다. 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 물 (100 mL)을 잔류물에 첨가하고, 이어서 염산 (6 M)을 pH ~5가 될때까지 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 산을 수득하였다.

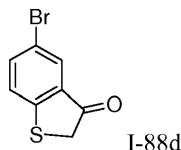
GCMS (ES) 계산치 $C_8H_8BrO_2S$ $[M]^+$: 246, 248 (1:1), 실측치 246, 248 (1:1).

단계 3: 2-((4-브로모페닐)티오)아세틸 클로라이드



티오닐 클로라이드 (150 mL) 중 2-((4-브로모페닐)티오)아세트산 (6.20 g, 25.09 mmol)의 용액을 환류 하에 1 시간 동안 가열한 다음, 진공 하에 농축시켜 2-((4-브로모페닐)티오)아세틸 클로라이드 (조 물질)를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

단계 4: 5-브로모벤조[b]티오펜-3(2H)-온

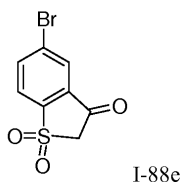


2-((4-브로모페닐)티오)아세틸 클로라이드 (21.00 g, 79 mmol)를 0-4°C에서 1,2-디클로로에탄 (150 mL) 중 염화알루미늄 (13.71 g, 103 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 혼합물을 가온하고, 주위 온도에서 16시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 염산 (1.5 M, 150 mL)에 첨가한 다음, 1,2-디클로로에탄 (3 x 300 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/30)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88

(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H).

[0720] 단계 5: 5-브로모벤조[b]티오펜-3(2H)-온 1,1-디옥시드

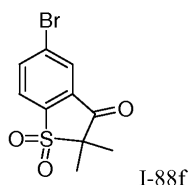


[0721]

[0722] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 1,2-디클로로에탄 (200 mL) 중 5-브로모벤조[b]티오펜-3(2H)-온 (10.00 g, 43.7 mmol)에 이어서 3-클로로벤조퍼옥시산 (22.60 g, 131 mmol)을 0-4℃에서 넣었다. 반응물을 주위 온도에서 5시간 동안 교반하고, 포화 중탄산나트륨 (150 mL) 및 물 (200 mL)을 첨가하고, 혼합물을 1,2-디클로로에탄 (3 x 500 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수 (포화, 2 x 200 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/10)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0723]

[0724] 단계 6: 5-브로모-2,2-디메틸벤조[b]티오펜-3(2H)-온



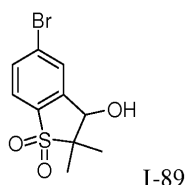
[0725]

[0726] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 5-브로모벤조[b]티오펜-3(2H)-온 1,1-디옥시드 (0.51 g, 1.95 mmol), 아이오도메탄 (0.69 g, 4.88 mmol) 및 1,5-디아자비시클로 [4.3.0] 논-5-엔 (0.73 mL, 4.88 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 가열하였고, 이것을 냉각시켰다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/30)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0727]

[0728]

[0729] 브로모-3-히드록시-2,2-디메틸-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-1,1-디옥시드



[0730]

[0731] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 메탄올 (20 mL) 중 5-브로모-2,2-디메틸벤조[b]티오펜-3 (2H)-온 1,1-디옥시드 (0.60 g, 2.08 mmol)를 넣었다. 수소화붕소나트륨 (0.45 g, 10.40 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 물 (2 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을

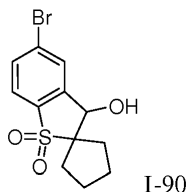
수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ

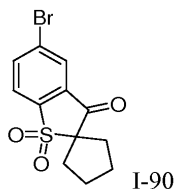
7.85-7.80 (m, 3H), 6.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

중간체 I-90

5-브로모-3-히드록시-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로펜탄]-1,1-디옥시드



단계 1: 5-브로모-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로펜탄]-3-온-1,1-디옥시드

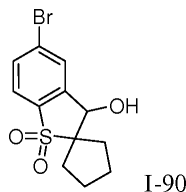


250 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모벤조[b]티오펜-3(2H)-온-1,1-디옥시드 (2.00 g, 7.60 mmol), 1,4-디아이오도부탄 (6.80 g, 22.80 mmol), 1,8-디아자비시클로[4.4.0]운데스-7-엔 (3.50 g, 22.80 mmol) 및 테트라히드로푸란 (150 mL)을 넣었다. 반응 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 가열한 다음, 물 (20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/헥산 에테르 (1/8)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.18-2.07 (m, 4H), 1.92-1.87 (m, 4H).

단계 2: 5-브로모-3-히드록시-3H-스피로[벤조[b] 티오펜-2,1'-시클로펜탄]-1,1-디옥시드



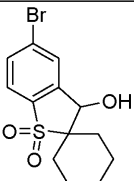
50 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로펜탄]-3-온-1,1-디옥시드 (0.36 g, 1.13 mmol), 수소화붕소나트륨 (0.25 g, 6.65 mmol) 및 메탄올 (20 mL)을 넣었다. 반응물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 물 (50 mL)로 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79-7.73 (m, 3H),

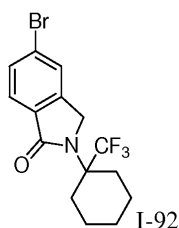
6.62 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.24-1.73 (m, 8H).

표 9의 화합물을 친전자체로서 1,5-디아이오도펜탄을 사용하여 5-브로모-3-히드록시-3H-스피로[벤조[b] 티오펜-2,1'-시클로펜탄] 1,1-디옥시드의 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

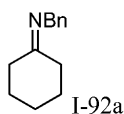
[0745] <표 9>

중간체	구조	화합물 명칭	MS/ ¹ H NMR
I-91		5-브로모-3-히드록시-3H-스피로[벤조[b]티오펴-2,1'-시클로헥산] 1,1-디옥시드	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.78-7.74 (m, 3H), 6.43 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 5.96 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 1.98-1.96 (m, 2H), 1.69-1.41 (m, 8H).

[0746]
[0747] 중간체 I-92
[0748] 브로모-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로헥실)이소인돌린-1-온

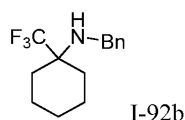


[0749]
[0750] 단계 1: N-시클로헥실리텐-1-페닐메탄아민



[0751]
[0752] DCM (200 mL) 중 황산마그네슘 (24.53 g, 204 mmol), 페닐메탄아민 (21.84 g, 0.21 mol) 및 시클로헥사논 (20.00 g, 0.21 mol)의 현탁액을 주위 온도에서 5일 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. LCMS (ESI) 계산치 C₁₃H₁₈N [M + H]⁺: 188, 실측치 188.

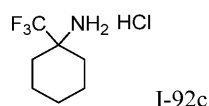
[0753] 단계 2: N-벤질-1-(트리플루오로메틸)시클로헥산아민



[0754]
[0755] 아세트니트릴 (50 mL) 중 조 N-시클로헥실리텐-1-페닐메탄아민 (10.00 g, 53.40 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (4.11 mL, 53.40 mmol), 플루오린화수소갈륨 (4.17 g, 53.40 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL)를 주위 온도에서 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였으며, 이때 이것을 0℃로 냉각시키고, 이어서 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (15.19 g, 0.11 mol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 동일한 온도에서 추가 5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 Na₂CO₃ (40 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 이것을 물 (50 mL)로 희석하였다. 이를 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고 합한 유기 층을 물 (50 mL)/염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르로 용리시키면서 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

[0756] LCMS (ESI) 계산치 C₁₄H₁₉F₃N [M + H]⁺: 258, 실측치 258; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.41-7.20 (m, 5H), 3.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.84-1.09 (m, 10H).

[0757] 단계 3: 1-(트리플루오로메틸)시클로헥산아민 히드로클로라이드 염



[0758]

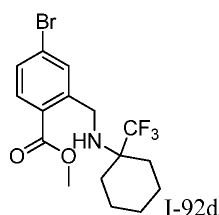
[0759] 메탄올 (20 mL) 중 N-벤질-1-(트리플루오로메틸)시클로헥산아민 (1.40 g, 5.44 mmol), 진한 HCl (12 N, 0.5 mL) 및 탄소 상 팔라듐 (0.87 g, 0.82 mmol, 10% 습윤)의 현탁액을 수소 (1.5 atm) 분위기 하에 주위 온도에서 18시간 동안 격렬히 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 아민을 수득하였다.

[0760]

LCMS (ESI) 계산치 $C_7H_{14}F_3NCl$ $[M - HCl + H]^+$: 168, 실측치 168; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (br, 3H), 1.96-1.51 (m, 10H).

[0761]

단계 4: 메틸 4-브로모-2-(((1-(트리플루오로메틸)시클로헥실)아미노)메틸)벤조에이트



[0762]

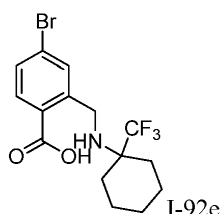
[0763] 아세트니트릴 (50 mL) 중 탄산칼륨 (2.04 g, 14.73 mmol), 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트 (1.82 g, 5.89 mmol) 및 1-(트리플루오로메틸)시클로헥산아민 히드로클로라이드 (0.60 g, 2.95 mmol)의 혼합물을 90°C에서 96시간 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 후 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/석유 에테르 (1/50)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0764]

LCMS (ESI) 계산치 $C_{16}H_{20}BrF_3NO_2$ $[M + H]^+$: 394, 396 (1:1) 실측치 394, 396 (1:1).

[0765]

단계 5: 4-브로모-2-(((1-(트리플루오로메틸)시클로헥실)아미노)메틸)벤조산



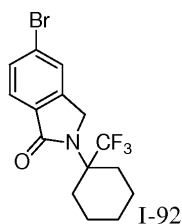
[0766]

[0767] 수산화칼륨 (78 mg, 1.40 mmol)을 THF (2 mL) 및 물 (2 mL) 중 메틸 4-브로모-2-(((1-(트리플루오로메틸)시클로헥실)아미노)메틸)벤조에이트 (55 mg, 0.14 mmol)의 용액에 주위 온도에서 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 1일 동안 가열한 다음 냉각시켰다. 이를 염산 (2 N)을 사용하여 pH 6으로 산성화시킨 다음, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 생성물을 수득하였다.

[0768]

LCMS (ESI) 계산치 $C_{15}H_{18}BrF_3NO_2$ $[M + H]^+$: 380, 382 (1:1), 실측치 380, 382 (1:1).

[0769] 단계 6: 5-브로모-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로헥실)이소인돌린-1-온



[0770]

[0771] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (84 mg, 0.22 mmol) 및 4-브로모-2-((1-(트리플루오로메틸)시클로헥실)아미노)메틸벤조산 (42 mg, 0.11 mmol)의 용액을 55℃에서 20시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC에 의해 EtOAc/헥산 에테르 (1/10)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

[0772]

[0773]

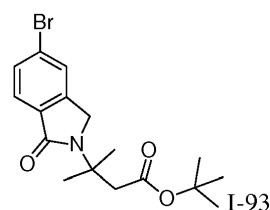
[0774]

LCMS (ESI) 계산치 C₁₅H₁₆BrF₃NO [M + H]⁺: 362, 364 (1:1), 실측치 362, 364 (1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.70 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.12-2.98 (m, 2H), 1.85-1.37 (m, 8H).

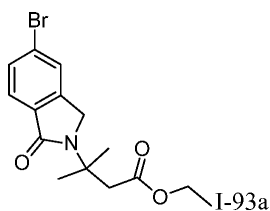
중간체 I-93

3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸부타노에이트



[0775]

[0776] 단계 1: 에틸 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸부타노에이트



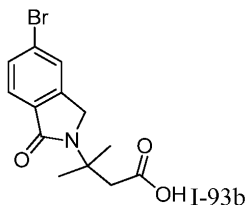
[0777]

[0778] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 주위 온도에서 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트 (10.00 g, 32.50 mmol), 에틸 3-아미노-3-메틸부타노에이트 (7.06 g, 39.00 mmol), 트리에틸아민 (9.85 g, 97.50 mmol) 및 톨루엔 (300 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 에테르 (1/6)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0779]

LCMS (ESI) 계산치 C₁₅H₁₉BrNO₃ [M + H]⁺: 340, 342 (1:1), 실측치 340, 342 (1:1).

[0780] 단계 2: 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸 부탄산

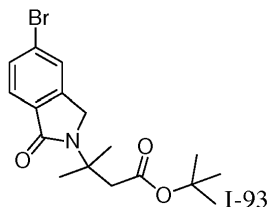


[0781]

[0782] 빙조 중 냉각시킨 에틸 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸부타노에이트 (3.20 g, 9.40 mmol)의 MeOH 용액 (30 mL)에 수산화나트륨 (0.75 g, 18.80 mmol)의 수용액 (5 mL)을 한 번에 첨가하였다. 이어서, 빙조를 제거하고, 반응을 0℃ 내지 주위 온도에서 1시간 동안 유지하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 MeOH를 제거하고, 생성된 수성 혼합물을 염산 (4 M)으로 pH 5-6이 될 때까지 산성화시키고, 이어서 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0783] LCMS (ESI) 계산치 C₁₃H₁₅BrNO₃ [M + H]⁺: 312, 314 (1:1), 실측치 312, 314 (1:1).

[0784] 단계 3: tert-부틸 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸부타노에이트



[0785]

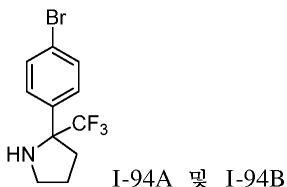
[0786] 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸 부탄산 (1.00 g, 3.20 mmol) 및 tert-부틸-2,2,2-트리클로로아세트이미데이트 (2.10 g, 9.60 mmol)를 DCM (5 mL) 중에서 합하고, 생성된 용액을 주위 온도에서 36시간 동안 유지하였으며, 이때 반응물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 에테르 (1/3)로 용리시키면서 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

[0787] LCMS (ESI) 계산치 C₁₇H₂₃BrNO₃ [M + H]⁺: 368, 370 (1:1), 실측치 368, 370 (1:1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.68-7.66 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.31 (s, 9H).

[0788]

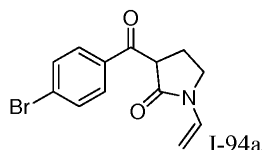
[0789] 중간체 I-94A 및 I-94B

(R) 및 (S)-2-(4-브로모페닐)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘



[0790]

[0791] 단계 1: 무색 고체로서의 3-(4-브로모벤조일)-1-비닐피롤리딘-2-온

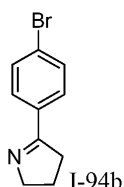


[0792]

[0793] 포타슘 tert-부톡사이드 (6.26 g, 55.80 mmol)를 테트라히드로푸란 (150 mL) 중 1-비닐피롤리딘-2-온 (6.20 g, 55.80 mmol) 및 메틸 4-브로모벤조에이트 (10.00 g, 46.50 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였으며, 이때 물 (200 mL)을 첨가하고, pH를 염산 (1 M)을 사용하여 7 (pH 시험지)로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/석유 에테르 (0/1 - 1/4)로 용리시키면서 정제하여 표제 케톤을 수득하였다.

[0794]

[0795] 단계 2: 5-(4-브로모페닐)-3,4-디히드로-2H-피롤

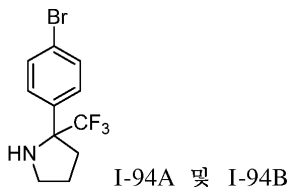


[0796]

[0797] HCl (8 M, 20 mL, 160 mmol) 중 3-(4-브로모벤조일)-1-비닐피롤리딘-2-온 (5.00 g, 17.00 mmol)의 현탁액을 환류 하에 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 수성 층을 NaOH (15% 수용액)로 pH 13으로 염기성화시킨 다음, DCM (5 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/석유 에테르 (0/1에서 1/4)로 용리시키면서 정제하여 표제 디히드로피롤을 수득하였다.

[0798]

[0799] 단계 3: (S) 및 (R)-2-(4-브로모페닐)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘



[0800]

[0801] 건조 아세트니트릴 (3 mL) 중 5-(4-브로모페닐)-3,4-디히드로-2H-피롤 (0.80 g, 3.57 mmol)의 냉각된 용액에 트리플루오로메탄술폰산 (0.67 g, 4.46 mmol), 플루오린화수소칼륨 (0.84 g, 10.71 mmol) 및 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (5.08 g, 35.70 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 동일한 온도에서 48시간 동안 유지하였으며, 이때 포화 수성 NaHCO₃를 pH > 7이 될때까지 주의하여 첨가하였다. 용액을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM/석유 에테르 (0/1에서 1/5)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

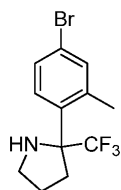
LCMS (ESI) 계산치 $C_{11}H_{12}BrF_3N [M + H]^+$:

294, 296 (1:1), 실측치 294, 296 (1:1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H).

이 라세미 혼합물을 정제용 키랄 HPLC (칼럼: 키랄팩 AD-H SFC 5 x 25 cm, 5 μ m; 이동상: 메탄올 (0.2% DEA), 검출기 254/220 nm)에 의해 분해하여 (R 또는 S)-2-(4-브로모페닐)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘 I-94A (체류 시간 = 4.41분), 및 (R 또는 S)-2-(4-브로모페닐)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘 I-94B (체류 시간 = 5.23분)를 수득하였다.

중간체 I-95

2-(4-브로모-2-메틸페닐)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘



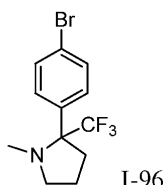
메틸 4-브로모벤조에이트를 대체하기 위해 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트로 출발하여 2-(4-브로모페닐)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘 I-94에 대한 것과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다.

LRMS (ESI) 계산치: $C_{12}H_{14}BrF_3N [M +$

$H]^+$: 308, 310 (1:1), 실측치 308, 310 (1:1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.31-3.15 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.34-2.13 (m, 1H), 2.06-1.86 (m, 2H).

중간체 I-96

(R 또는 S)-2-(4-브로모페닐)-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘



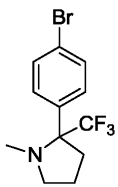
N,N-디메틸포름아미드 (2.7 mL) 중 (R 또는 S)-2-(4-브로모페닐)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘 I-94A (80 mg, 0.27 mmol), 아이오도메탄 (0.39 g, 2.72 mmol) 및 NaH (광유 중 60%, 0.11 g, 2.72 mmol)의 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ (20 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM/석유 에테르 (0/1-1/1)로 용리시키면서 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

LCMS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{14}BrF_3N [M + H]^+$: 308, 310 (1:1),

실측치 308, 310 (1:1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61-7.47 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.41-2.16 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H).

표 10의 화합물을 (S 또는 R)-2-(4-브로모페닐)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘 I-94B로부터 출발하여 (R 또는 S)-2-(4-브로모페닐)-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘 I-96에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

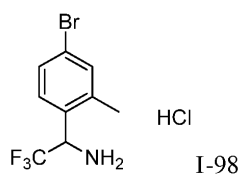
[0815] <표 10>

중간체	구조	화합물 명칭	¹ H NMR/MS
I-97		(S 또는 R)-2-(4-브로모페닐)-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘	LRMS (ESI) 계산치: C ₁₂ H ₁₄ BrF ₃ N [M + H] ⁺ : 308, 310 (1:1), 실측치 308, 310 (1:1). ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.61-7.47 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.41-2.16 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H).

[0816]

[0817] 중간체 I-98

[0818] 1-(4-브로모-2-메틸페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드로클로라이드



[0819]

[0820]

1-(4-브로모-2- 메틸페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄논 (2.53 g, 9.42 mmol)의 무수 톨루엔 용액 (20 mL)에 주위 온도에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 THF 용액 (1 M, 10.6 mL, 10.55 mmol)에 이어서 보란-메틸 술피드 복합체 (THF 중 10 M, 1.88 mL, 18.80 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였으며, 이때 이것을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 아세테이트의 EtOAc 용액 (5 mL)으로 처리하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

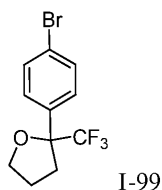
[0821]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.68 (br, 3H), 7.68-7.45 (m, 3H), 5.56-5.49 (m, 1H), 2.40 (s, 3H).

[0822]

중간체 I-99

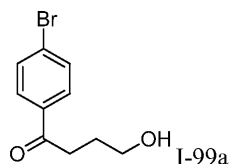
[0823] 라세미 2-(4-브로모페닐)-2-(트리플루오로메틸)-테트라히드로푸란



[0824]

[0825]

단계 1: 1-(4-브로모페닐)-4-히드록시부탄-1-온



[0826]

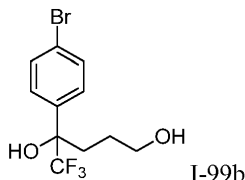
[0827]

250 mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(4-브로모페닐)-4-옥소부탄산 (4.00 g, 16.01 mmol)의 THF 용액 (200 mL)을 넣고, 생성된 용액을 빙조 중에서 냉각시켰다. 보란 THF 용액 (1 M, 40 mL, 40.00 mmol)을 0℃에서 첨가하였다.

혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, 빙수 (20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS (ESI) 계산치 C₁₀H₁₂BrO₂ [M + H]⁺: 243, 245 (1:1), 실측치 243, 245 (1:1).

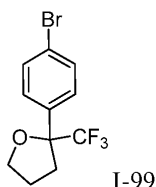
단계 2: 4-(4-브로모페닐)-5,5,5-트리플루오로펜탄-1,4-디올



8 mL 바이알에 CH₂Cl₂ (4 mL) 중 1-(4-브로모페닐)-4-히드록시부탄-1-온 (0.30 g, 1.23 mmol) 및 테트라메틸암모늄 플루오라이드 (23 mg, 0.25 mmol)의 용액을 넣었다. 혼합물을 질소로 3회 탈기한 다음, 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (0.35 g, 2.47 mmol)을 -50℃에서 첨가하였다. 반응물을 주위 온도로 가온하고, 그 온도에서 16시간 동안 유지하였다. 이를 빙수 (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 테트라히드로푸란 (10 mL) 중에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (1.60 g, 6.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였으며, 이때 물 (10 mL)을 첨가하였다. 켄칭한 반응물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/석유 에테르 (1/3)로 용리시키면서 정제하여 표제 디올을 수득하였다.

LCMS (ESI) 계산치 C₁₁H₁₃BrF₃O₂ [M+H]⁺: 313, 315 (1:1), 실측치 313, 315 (1:1).

단계 3: 2-(4-브로모페닐)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란

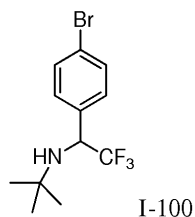


8 mL 바이알에 무수 THF (5 mL) 중 4-(4-브로모페닐)-5,5,5-트리플루오로펜탄-1,4-디올 (80 mg, 0.26 mmol) 및 트리부틸포스핀 (0.13 g, 0.51 mmol)의 용액을 넣었다. 이어서, N₁,N₁,N₂,N₂-테트라메틸디아젠-1,2-디카르복스아미드 (88 mg, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였으며, 이때 반응물을 물 (20 mL)로 희석하고, 이어서 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (2 x 20 mL), 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/석유 에테르 (3/97)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

GCMS (EI) 계산치 C₁₁H₁₁BrF₃O [M]⁺: 294, 296 (1:1), 실측치 294, 296 (1:1); ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.42 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 4.06-3.91 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.21-2.03 (m, 2H).

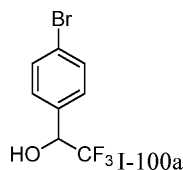
중간체 I-100

[0838] 라세미 N-(1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-아민



[0839]

[0840] 단계 1: 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올



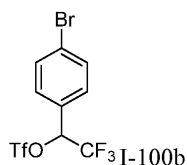
[0841]

[0842] 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올의 MeOH 용액 (100 mL)에 0-4℃에서 수소화붕소나트륨 (4.50 g, 120.00 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 물 (150 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)에 의해 추출하고, 합한 유기 층을 물 (100 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 알코올을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94-6.85 (m 1H), 5.25-5.16 (m, 1H).

[0843]

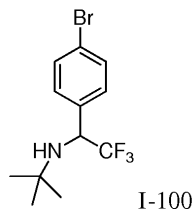
[0844] 단계 2: 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트



[0845]

[0846] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올 (3.00 g, 11.76 mmol), 2,6-루티딘 (1.52 g, 14.18 mmol)을 DCM (40 mL)과 합하였다. 생성된 용액을 빙조에서 냉각시키고, 트리플루오로메탄술포산 무수물 (5.00 mL, 23.6 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응물을 0-4℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 물 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (3 x 30 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 물 (3 x 100 mL)에 이어서 염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 트리플레이트를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0847] 단계 3: N-(1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-아민



[0848]

[0849] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (4.20 g, 10.88 mmol), tert-부틸아민 (1.90 mL, 17.72 mmol), 및 탄산칼륨 (2.93 g, 21.24 mmol)을 DCM (40 mL)과 합하였다. 생성된 용액을 75℃에서 16시간 동안 가열하였으며, 이때 이것을 냉각시키고, DCM (100 mL)으로 희석하고, HCl (1 N, 150 mL)에 이어서 염수 (150 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에

의해 석유 에테르로 용리시키면서 정제하여 표제 아민을 수득하였다.

LCMS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{16}BrF_3N$ $[M + H]^+$: 310, 312 (1:1),
 실측치 310, 312 (1:1); 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (s, 4H), 4.57-4.53 (m, 1H), 2.55-
 2.50 (m, 1H), 0.96 (s, 9H).

표 11에 상이한 아민을 사용하여 N-(1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-아민 I-100의
 것과 유사한 방식으로 제조한 중간체를 개시하였다.

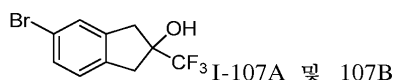
<표 11>

중간체	구조	화합물 명칭	MS/ 1H NMR
I-101		N-(1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)프로판-2-아민	LRMS (ESI) 계산치 $C_{11}H_{13}BrF_4N$ $[M + H]^+$: 314, 316 (1:1), 실측치 314, 316 (1:1). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.28 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.62 (q, $J = 15$ Hz, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).
I-102		1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N-에틸-2,2,2-트리플루오로에탄아민	LRMS (ESI) 계산치 $C_{10}H_{11}BrF_4N$ $[M + H]^+$: 300, 302 (1:1), 실측치 300, 302 (1:1). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.34 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 4.56 (q, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.70-2.57 (m, 2H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
I-103		N-(1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-아민	LRMS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{15}BrF_4N$ $[M + H]^+$: 328, 330 (1:1), 실측치 328, 330 (1:1). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.25 (m, 3H), 4.61 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.06 (s, 9H).
I-104		N-(1-(4-브로모-2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-아민	LRMS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{15}BrClF_3N$ $[M + H]^+$: 344, 346 (1:1), 실측치 344, 346 (1:1). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81-7.70 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 1.60 (s, 9H).

I-105		6-(1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄	LRMS (ESI) 계산치 $C_{13}H_{14}BrF_3NO$ $[M + H]^+$: 336, 338 (1:1), 실측치 336, 338 (1:1). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 2H), 4.73 (s, 4H), 3.69 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 4H).
I-106a		(R 또는 S)-4-(1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)티오모르폴린, SFC 체류 시간 (키랄셀 OJ-3, 0.46*15cm, 3um, 헥산/EtOH, 95:05) = 3.79 분.	LRMS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{14}BrF_3NS$ $[M + H]^+$: 341.
I-106b		(R 또는 S)-4-(1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)티오모르폴린, SFC 체류 시간 (키랄셀 OJ-3, 0.46*15cm, 3um, 헥산/EtOH, 95:05) = 6.26 분.	LRMS (ESI) 계산치 $C_{12}H_{14}BrF_3NS$ $[M + H]^+$: 341.

중간체 I-107A 및 107B

(S) 및 (R)-5-브로모-2-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-2-올



(트리플루오로메틸)트리메틸실란 (6.06 g, 42.60 mmol)을 0-4℃에서 THF (70 mL) 중 플루오린화세슘 (0.22 g, 1.42 mmol) 및 5-브로모-1H-인덴-2(3H)-온 (3.00 g, 14.21 mmol)의 용액에 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였으며, 이때 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (5.90 g, 22.65 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 추가 3시간 동안 교반하고, 물 (100 mL)을 첨가하여 반응물을 키텔하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1)로 용리시키면서 정제하여 표제 알콜의 라세미 샘플 0.55 g (17%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49-7.33 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.55-3.35 (m, 2H), 3.13-2.93 (m, 2H).

이 라세미체 (0.30 g, 1.07 mmol)를 키랄 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 분해하였다: 키랄팩 IA-3 칼럼 (0.46 x 15 cm, 3 m); 이동상, 헥산/에탄올 (95/5); 1.0 mL/분으로 유동; 검출기: UV-220 nm. 이러한 키랄 정제에 의해 (S 또는 R)-5-브로모-2-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-2-올 I-107A (체류 시간 = 7.50분):

¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.37-3.17 (m, 2H), 3.12-2.90 (m, 2H);

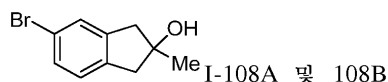
및 (S 또는 R)-5-브로모-2-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인텐-2-올 I-107B (체류 시간 = 9.93분):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.39-3.17 (m, 2H), 3.12-2.92 (m, 2H)

를 수득하였다.

중간체 I-108A 및 I-108B

(S) 및 (R)-5-브로모-2-메틸-2,3-디히드로-1H-인텐-2-올



메틸마그네슘 브로마이드 Et₂O 용액 (3 M, 1.58 mL, 4.74 mmol)을 0-4℃에서 무수 Et₂O 12 mL로 희석하였다. 이어서, 5-브로모-1H-인텐-2(3H)-온 (0.50 g, 2.37 mmol)의 Et₂O (1 mL) 용액을 2분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 주위 온도로 가온되도록 하고, 동일한 온도에서 추가 2시간 동안 유지하였다. 이어서, 이것을 포화 수성 염화암모늄 (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 켄칭한 반응물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르/EtOAc (5/1)로 용리시키면서 정제하여 라세미 표제 알콜을 밝은 오일 0.35 g (65%)으로서 수득하였다.

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.43-7.32 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.33 (s, 3H).

이 라세미체 (0.32 g, 1.41 mmol)를 키랄 정제용 HPLC (칼럼: 키랄팩 IA 2 x 25 cm, 5 mm; 검출기 UV 254/220; 이동상 A: 헥산 (95%)/B: EtOH (5%); 유량 20 mL/분)에 의해 추가로 정제하여 (S 또는 R)-5-브로모-2-메틸-2,3-디히드로-1H-인텐-2-올 I-108A (체류 시간 = 9.31분) 0.12 g (38%):

¹H

NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.38-7.33 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.33 (s, 3H),

및 (S 또는 R)-5-브로모-2-메틸-2,3-디히드로-1H-인텐-2-올 I-108B (체류 시간 = 11.79분) 0.12 g (38%):

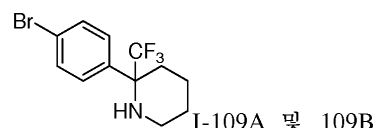
¹H NMR (300 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 7.39-7.32 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.33 (s, 3H)

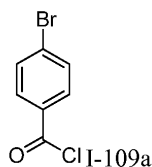
을 수득하였다.

중간체 I-109A 및 109B

(R) 및 (S)-2-(4-브로모페닐)-2-(트리플루오로메틸)피페리딘



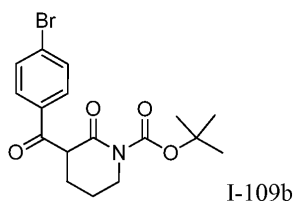
[0878] 단계 1: 4-브로모벤조일 클로라이드



[0879]

[0880] 아황산 디클로라이드 (59.20 g, 0.50 mol) 중 4-브로모벤조산 (10.00 g, 49.70 mmol)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0881] 단계 2: tert-부틸 3-(4-브로모벤조일)-2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트

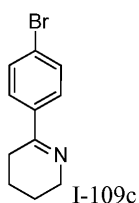


[0882]

[0883] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1 M THF 용액, 2.11 mL, 2.11 mmol)를 -78℃에서 THF (2 mL) 중 tert-부틸 2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (0.20 g, 1.00 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였으며, 이때 4-브로모벤조일 클로라이드 (0.22 g, 1.00 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도로 가온하고, 추가 1시간 동안 교반한 후, 포화 수성 염화암모늄 용액 (20 mL)을 첨가하였다. 켄칭한 반응물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/석유 (0/1에서 1/1)로 용리시키면서 정제하여 조 tert-부틸 3-(4-브로모벤조일)-2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[0884] LCMS (ESI) 계산치: C₁₇H₂₁BrNO₄ [M + H]⁺: 382, 384 (1:1), 실측치 382, 384 (1:1).

[0885] 단계 3: 6-(4-브로모페닐)-2,3,4,5-테트라히드로피리딘



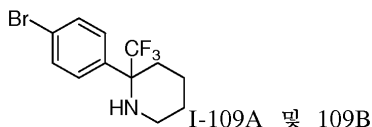
[0886]

[0887] tert-부틸 3-(4-브로모벤조일)-2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (2.00 g, 5.23 mmol)를 HCl (8 M, 43.6 mL, 0.52 mol)과 주위 온도에서 합하였다. 생성된 용액을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 포화 수성 Na₂CO₃ (50 mL)에 붓고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc/석유 (0/1-1/1)로 용리시키면서 정제하여 표제 이민을 수득하였다.

[0888]

LCMS (ESI) 계산치: C₁₁H₁₃BrN [M + H]⁺: 238, 240 (1:1), 실측치 238, 240 (1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.63 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 3.92-3.80 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H).

[0889] 단계 4: (R) 및 (S)-2-(4-브로모페닐)-2-(트리플루오로메틸)피페리딘



[0890]

[0891]

건조 아세트니트릴 (3 mL) 중 6-(4-브로모페닐)-2,3,4,5-테트라히드로피리딘의 용액에 0-4℃에서 트리플루오로메탄술폰산 (3.30 g, 21.96 mmol), 플루오린화수소칼륨 (3.94 g, 50.40 mmol) 및 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (5.97 g, 42.00 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 48시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 수성 NaHCO₃ (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM/석유 (0/1-1/1)로 용리시키면서 정제하여 표제 생성물의 라세미 샘플 0.70 g (54%)을 수득하였다. 이어서, 이 라세미체 (0.60 g, 1.95 mmol)를 정제용 키랄 HPLC 크로마토그래피 (칼럼: 키랄팩 IA, 2 x 25 cm; 이동상: 헥산 중 10% EtOH, V/V)로 처리하여 (R 또는 S)-2-(4-브로모페닐)-2-(트리플루오로메틸)피페리딘 I-109A (체류 시간 = 4.74분);

[0892]

[0893]

및 (R 또는 S)-2-(4-브로모페닐)-2-(트리플루오로메틸)피페리딘 I-109B (체류 시간 = 5.48분);

LRMS (ESI) 계산치 C₁₂H₁₄BrF₃N [M + H]⁺: 308, 310 (1:1),
 실측치 308, 310 (1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.65 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 2H), 3.16-3.03 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.25-1.93 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 3H), 1.36-1.30 (m, 1H),

[0894]

[0895]

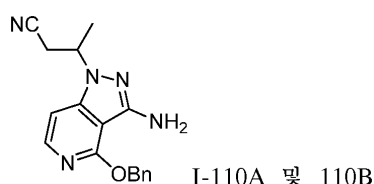
를 수득하였다.

[0896]

중간체 I-110A 및 110B

[0897]

3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴



[0898]

[0899]

아세트니트릴 (69.4 mL) 중 4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-아민 (5.00 g, 20.8 mmol)에 (E)-부트-2-엔니트릴 (1.54 g, 22.9 mmol) 및 DBU (3.45 mL, 22.89 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 25℃로 23시간 동안 가열한 후, 농축시키고, 실리카 상에서 5-50% EA/헥산으로 용리시키면서 직접 정제하였다. 목적 분획을 진공 하에 농축시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[0900]

[0901]

거울상이성질체의 분해를 SFC 정제에 의해 키랄팩 AD-H, 21 x 250 mm 칼럼을 사용하여 70 mL/분으로 20% 메탄올 개질제로 달성하였다. 체류 시간은 3.74분 (중간체 I-110A) 및 4.41분 (중간체 I-110B)이었다.

[0902]

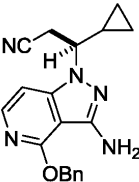
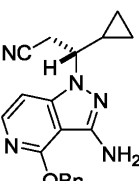
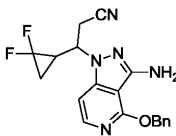
I-110A (S 또는 R)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트

릴. LRMS (ESI) 계산치 $C_{19}H_{20}N_5O$ $[M+H]^+$: 334, 실측치 334.

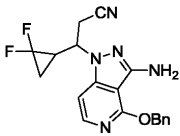
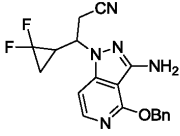
[0903] I-110B (S 또는 R)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴.
LRMS (ESI) 계산치 $C_{19}H_{20}N_5O$ $[M+H]^+$: 334, 실측치 334.

[0904] 표 12에 약술된 하기 실시예를 상기 중간체 I-110A 및 I-110B에 대해 상기 약술된 일반적 절차를 사용하여 유사하게 제조하였다.

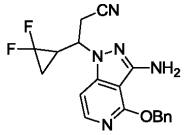
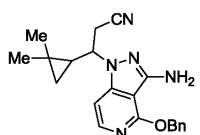
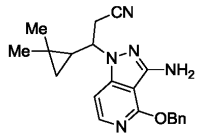
[0905] <표 12>

중간체	구조	화합물 명칭	MS
I-111A		(S)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴 (SFC: 페노메벡스 룩스-2, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 25% MeOH에 의해 피크 1, rT = 4.36 으로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{19}H_{20}N_5O$ $[M+H]^+$: 334, 실측치 334
I-111B		(R)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴 (SFC: 페노메벡스 룩스-2, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 25% MeOH에 의해 피크 2, rT = 5.21 으로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{19}H_{20}N_5O$ $[M+H]^+$: 334, 실측치 334
I-112A-1		(S 또는 R)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-((S 또는 R)-2,2-디플루오로시클로프로필)프로판니트릴 (SFC: 페노메벡스 룩스-2, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 0.25% DMEA를 함유하는 20% 메탄올에 의해 부분임체이성질체 1, 피크 1, rT = 3.16 으로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{19}H_{18}F_2N_5O$ $[M+H]^+$: 370, 실측치 370.

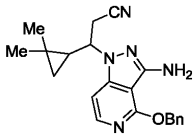
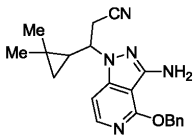
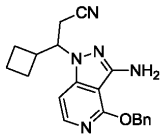
[0906]

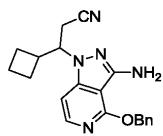
I-112A-2		<p>(S 또는 R)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-((S 또는 R)-2,2-디플루오로시클로프로필) 프로판니트릴 (SFC: 페노메텍스 룩스-2, 21 x 250 (mm), CO₂ 중 0.25% DMEA 를 함유하는 20% 메탄올에 의해 부분임체이성질체 1, 피크 2, rT = 4.02 로부터 유도됨)</p>	<p>LRMS (ESI) 계산치 C₁₉H₁₈F₂N₅O [M+H]⁺: 370, 실측치 370.</p>
I-112B-1		<p>(S 또는 R)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-((S 또는 R)-2,2-디플루오로시클로프로필) 프로판니트릴 (SFC: 페노메텍스 룩스-2, 21 x 250 (mm), CO₂ 중 0.25% DMEA 를 함유하는 20% 메탄올에 의해 부분임체이성질체 2, 피크 1, rT = 3.16 으로부터 유도됨)</p>	<p>LRMS (ESI) 계산치 C₁₉H₁₈F₂N₅O [M+H]⁺: 370, 실측치 370.</p>

[0907]

I-112B-2		(S 또는 R)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-((S 또는 R)-2,2-디플루오로시클로프로필)프로판니트릴 (SFC: 페노메박스 룩스-2, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 0.25% DMEA 를 함유하는 20% 메탄올에 의해 부분임체이성질체 2, 피크 2, rT = 4.02로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₅ O [M+H] ⁺ : 370, 실측치 370.
I-113A-1		(R 또는 S)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-((S 또는 R)-2,2-디메틸시클로프로필)프로판니트릴 (SFC: 페노메박스 룩스-2, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 20% 메탄올에 의해 부분임체이성질체 1, 피크 1, rT = 5.04로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₁ H ₂₄ N ₅ O [M+H] ⁺ : 362, 실측치 362.
I-113A-2		(R 또는 S)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-((S 또는 R)-2,2-디메틸시클로프로필)프로판니트릴 (SFC: 페노메박스 룩스-2, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 20% 메탄올에 의해 부분임체이성질체 1, 피크 2, rT = 6.47로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₁ H ₂₄ N ₅ O [M+H] ⁺ : 362, 실측치 362.

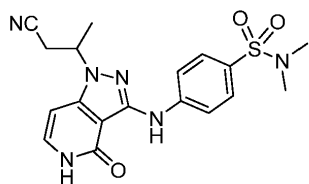
[0908]

I-113B-1		(R 또는 S)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-((S 또는 R)-2,2-디메틸시클로프로필)프로판니트릴 (SFC: 페노메क्स 루스-2, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 20% 메탄올에 의해 부분임체이성질체 2, 피크 1, rT = 5.21로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₁ H ₂₄ N ₅ O [M+H] ⁺ : 362, 실측치 362.
I-113B-2		(R 또는 S)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-((S 또는 R)-2,2-디메틸시클로프로필)프로판니트릴 (SFC: 페노메क्स 루스-2, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 20% 메탄올에 의해 부분임체이성질체 2, 피크 2, rT = 6.31로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₁ H ₂₄ N ₅ O [M+H] ⁺ : 362, 실측치 362.
I-114A		(R 또는 S)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로부틸프로판니트릴 (SFC: 키랄팩, AS-H, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 15% 메탄올에 의해 피크 1, rT = 3.30 으로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₁ H ₂₂ N ₅ O [M+H] ⁺ : 348, 실측치 348.

I-114B		(R 또는 S)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로부틸프로판니트릴 (SFC: 키랄팩, AS-H, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 15% 메탄올에 의해 피크 2, rT = 3.61 으로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₀ H ₂₂ N ₅ O [M+H] ⁺ : 348, 실측치 348.
--------	---	---	---

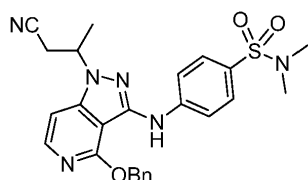
실시예 II-1

(R 또는 S)-4-((1-(1-시아노프로판-2-일)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드



II-1

단계 1: (R 또는 S)-4-((4-(벤질옥시)-1-(1-시아노프로판-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드



II-1a

탈기되고 밀봉된 마이크로웨이브 바이알 중 (R 또는 S)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴 (I-108A) (40 mg, 0.13 mmol), N,N-디메틸-4-브로모페닐 설폰아미드 (68.8 mg, 0.260 mmol), Pd_2dba_3 (30 mg, 0.033 mmol), 2-디-tert-부틸포스포노-3,4,5,6-테트라메틸-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐 (47 mg, 0.098 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (55.3 mg, 0.260 mmol)에 t-아밀 알콜 (1.74 mL)을 첨가하고, 반응물을 연속적인 배기/아르곤 재충전 (x3)에 의해 다시 탈기한 후 75°C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 실리카 크로마토그래피에 의해 5-40% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 직접 정제하였다. 생성물을 수집하고, 농축시켜 목적 생성물, 1-1a를 밝은 무색 고체로서 수득하였다. LRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 491, 실측치 491.

단계 2: (R 또는 S)-4-((1-(1-시아노프로판-2-일)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드

(R 또는 S)-4-((4-(벤질옥시)-1-(1-시아노프로판-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드, 1-1a, (84.2 mg, 0.172 mmol)에 Pd/C (18 mg, 0.17 mmol, 10 중량% Pd 로딩) 및 에틸 아세테이트 (0.60 mL)를 첨가하고, 반응물을 배기/수소로 재충전하고, 25°C에서 1 atm 하에 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 DCM으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, DCM으로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 크로마토그래피에 의해 0-5% MeOH/DCM으로 용리시키면서 정제하여 백색 고체, II-1을 수득하였다.

LRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 401, 실측치 401 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 11.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (app. t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 (app. 육중선, J = 6.6 Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.58 (s, 6H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

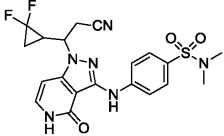
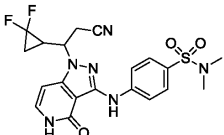
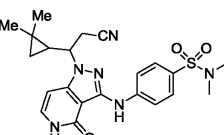
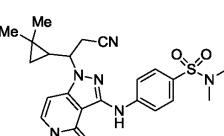
표 13에 약술된 하기 중간체를 상기 중간체 II-1에 대해 상기 약술된 일반적 절차를 사용하여 유사하게 제조하였다.

[0921]

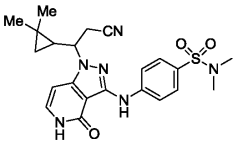
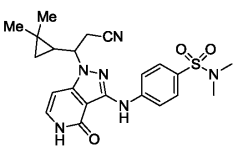
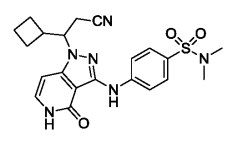
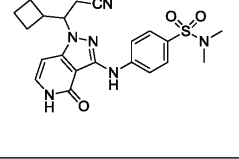
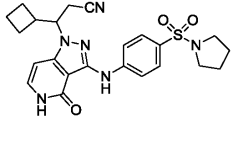
<표 13>

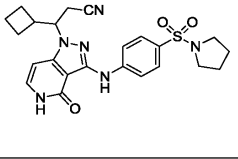
실시예	구조	명칭	MS
II-2		(R 또는 S)-4-((1-(1-시아노프로판-2-일)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 (I-108B로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{18}H_{21}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 401, 실측치 401
II-3		(S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 (I-109A로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{23}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 427, 실측치 427
II-4		(R)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 (I-109B로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{23}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 427, 실측치 427
II-5		4-((1-((S 또는 R)-2-시아노-1-((S 또는 R)-2,2-디플루오로시클로프로필)에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 (I-110A-1로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{21}F_2N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 463, 실측치 463
II-6		4-((1-((S 또는 R)-2-시아노-1-((S 또는 R)-2,2-디플루오로시클로프로필)에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드 (I-110A-2로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{21}F_2N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 463, 실측치 463

[0922]

II-7		4-((1-((S 또는 R)-2-시아노-1-((S 또는 R)-2,2-디플루오로시클로프로필)에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설포나미드 (I-110B-1로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{21}F_2N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 463, 실측치 463
II-8		4-((1-((S 또는 R)-2-시아노-1-((S 또는 R)-2,2-디플루오로시클로프로필)에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설포나미드 (I-110B-2로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{21}F_2N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 463, 실측치 463
II-9		4-((1-((S 또는 R)-2-시아노-1-((S 또는 R)-2,2-디메틸시클로프로필)에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설포나미드 (I-111A-1로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{27}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 455, 실측치 455
II-10		4-((1-((S 또는 R)-2-시아노-1-((S 또는 R)-2,2-디메틸시클로프로필)에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설포나미드 (I-111A-2로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{27}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 455, 실측치 455

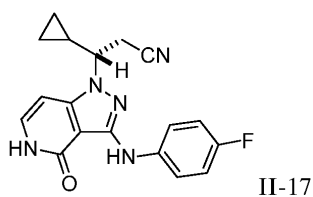
[0923]

II-11		4-((1-((S 또는 R)-2-시아노-1-((S 또는 R)-2,2-디메틸시클로프로필)에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설포나미드 (I-111B-1로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{27}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 455, 실측치 455
II-12		4-((1-((S 또는 R)-2-시아노-1-((S 또는 R)-2,2-디메틸시클로프로필)에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설포나미드 (I-111B-2로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{27}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 455, 실측치 455
II-13		(S 또는 R)-4-((1-(2-시아노-1-시클로부틸)에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설포나미드 (I-112A로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{25}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 441, 실측치 441
II-14		(S 또는 R)-4-((1-(2-시아노-1-시클로부틸)에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,N-디메틸벤젠설포나미드 (I-112B로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{25}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 441, 실측치 441
II-15		(S 또는 R)-3-시클로부틸-3-(4-옥소-3-((4-(피롤리딘-1-일)술포닐)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (I-112A로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{28}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 467, 실측치 467

II-16		(S 또는 R)-3-시클로부틸-3-(4-옥소-3-((4-(피롤리딘-1-일)술포닐)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (I-112B로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{28}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 467, 실측치 467
-------	---	--	--

실시예 II-17

(3S)-3-시클로프로필-3-{3-[(4-플루오로페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴



[0929]

탈기되고 밀봉된 반응 바이알 중 (S)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴 (I-109A) (30 mg, 0.09 mmol), 1-브로모-4-플루오로-벤젠 (24.5 mg, 0.135 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20.6 mg, 0.022 mmol), 2-디-tert-부틸포스포노-3,4,5,6-테트라메틸-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐 (26 mg, 0.054 mmol), 및 아세트산칼륨 (17.7 mg, 0.180 mmol)에 이소프로판올 (0.360 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산 0.2 mL를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 추가 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO 3.5 mL로 희석하고, 0.2 마이크로미터 왓만(WHATMAN) 시린지를 사용하여 여과하고, 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 II-17을 수득하였다.

[0930]

LRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338.1, 실측치 338.14.

[0931]

표 14에 약술된 하기 실시예를 상기 실시예 II-17에 대해 상기 약술된 일반적 절차를 사용하여 유사하게 제조하였다.

[0932]

<표 14>

실시예	구조	화합물 명칭	MS
II-18		(3S)-3-시클로프로필-3-[4-옥소-3-({4-[(1R 또는 S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-메틸에틸]페닐} 아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴 (I-2A로부터)	LRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 432, 실측치 432
II-19		(3S)-3-시클로프로필-3-[4-옥소-3-({4-[(1S 또는 R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-메틸에틸]페닐} 아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴 (I-2B로부터)	LRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 432, 실측치 432
II-20		(3S)-3-시클로프로필-3-({[(1R 또는 S)-1-히드록시-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일] 아미노}-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (I-3A로부터)	LRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 444, 실측치 444.
II-21		(3S)-3-시클로프로필-3-({[(1S 또는 R)-1-히드록시-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일] 아미노}-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (I-3B로부터)	LRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 444, 실측치 444.
II-22		(3S)-3-시클로프로필-3-({[(1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1-벤조티오펜-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일} 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410, 실측치 410.

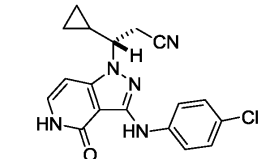
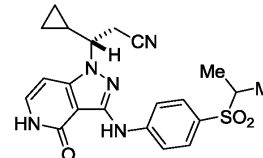
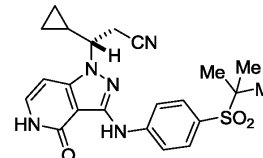
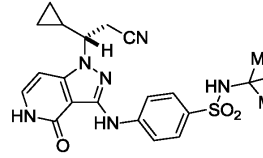
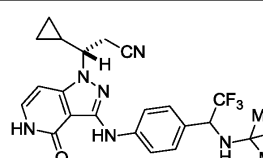
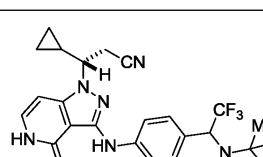
[0933]

II-23		(3S)-3-{3-[(2- <i>tert</i> -부틸-1,1- 다옥시도-2,3-디히드로-1,2- 벤즈이소티아졸-5-일)아미노]-4- 옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로 [4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일}-3- 시클로프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{27}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 467, 실측치 467.
II-24		4-({1-[(1S)-2-시아노-1- 시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5- 디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>] 피리딘-3-일}아미노)벤조니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{19}H_{17}N_6O$ [M+H] ⁺ : 345, 실측치 345.
II-25		(3S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소- 3-{4-(트리플루오로메틸) 페닐}아미노}-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1- 일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{19}H_{17}F_3N_5O$ [M+H] ⁺ : 388, 실측치 388.
II-26		(3S)-3-시클로프로필-3-(3-{4- (메틸술포닐)페닐}아미노}-4- 옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1- 일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{19}H_{20}N_5O_3S$ [M+H] ⁺ : 398, 실측치 398.
II-27		(3S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소- 3-{3,4,5- 트리플루오로페닐}아미노}-4,5- 디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{18}H_{15}F_3N_5O$ [M+H] ⁺ : 374, 실측치 374.
II-28		(3S)-3-시클로프로필-3-{3-[(2- 메틸-1,1-다옥시도-2,3- 디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-5- 일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로- 1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1- 일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{21}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 425, 실측치 425.

[0934]

II-29		(3S)-3-시클로프로필-3-[(2-플루오로피리딘-4-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{17}H_{16}FN_6$ [M+H] ⁺ : 339, 실측치 339.
II-30		(3S)-3-시클로프로필-3-[(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{20}N_5O_2$ [M+H] ⁺ : 374, 실측치 374.
II-31		(3S)-3-시클로프로필-3-[(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{20}N_5O_2$ [M+H] ⁺ : 362, 실측치 362.
II-32		(3S)-3-[(1,3-벤조디옥솔-5-일아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{19}H_{18}N_5O_3$ [M+H] ⁺ : 364, 실측치 364.
II-33		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4-옥소-3-(퀴놀린-6-일아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{19}N_6O$ [M+H] ⁺ : 371, 실측치 371.
II-34		(3S)-3-시클로프로필-3-[(3-{3-플루오로-4-(메틸술포닐)페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{19}H_{19}FN_5O_3S$ [M+H] ⁺ : 416, 실측치 416.
II-35		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4-옥소-3-(퀴녹살린-6-일아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{18}N_7$ [M+H] ⁺ : 372, 실측치 372.

[0935]

II-36		(3S)-3-{3-[(4-클로로페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-3-시클로프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{18}H_{17}ClN_3O$ [M+H] ⁺ : 354, 실측치 354.
II-37		(3S)-시클로프로필-3-[3-({4-[(1-메틸에틸)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{24}N_3O_3S$ [M+H] ⁺ : 426, 실측치 426.
II-38		(3S)-3-{[4-(<i>tert</i> -부틸술포닐)페닐]아미노}-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{26}N_3O_3S$ [M+H] ⁺ : 440, 실측치 440.
II-39		N- <i>tert</i> -부틸-4-{[1S-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]아미노}벤젠술폰아미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{27}N_5O_3S$ [M+H] ⁺ : 455, 실측치 455.
II-40		(3S)-3-[3-({4-[(1R 또는 1S)-1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{28}F_3N_6O$ [M+H] ⁺ : 473, 실측치 473
II-40		(3S)-3-[3-({4-[(1S 또는 1R)-1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{28}F_3N_6O$ [M+H] ⁺ : 473, 실측치 473

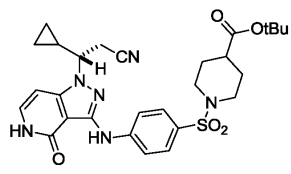
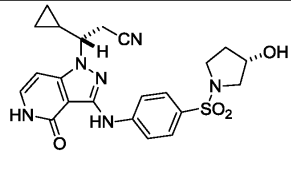
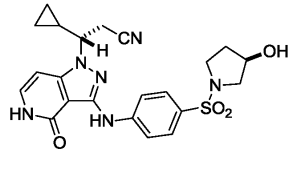
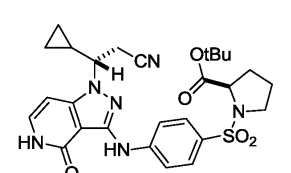
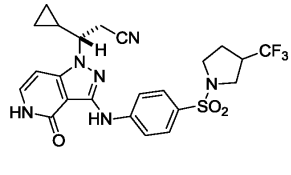
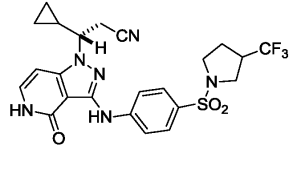
[0936]

II-41		4-({1-[(1S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)-N-에틸-N-메틸벤젠설폰아미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{25}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 441, 실측치 441
II-42		(3S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-{[4-(피페리딘-1-일설포닐)페닐]아미노}-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{27}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 467, 실측치 467
II-43		4-({1-[(1S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)-N-메틸-N-(1-메틸에틸)벤젠설폰아미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{27}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 455, 실측치 455
II-44		4-({1-[(1S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)-N-메틸벤젠설폰아미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{19}H_{21}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 413, 실측치 413
II-45		(3S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-{[4-(피롤리딘-1-일설포닐)페닐]아미노}-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{25}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 453, 실측치 453
II-46		4-({1-[(1S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)-N,N-디에틸벤젠설폰아미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{27}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 455, 실측치 455

[0937]

II-47		(3S)-3-시클로프로필-3-((4- [(3,3-디메틸피페리딘-1- 일)술포닐] 페닐}아미노)-4- 옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3- <i>c</i>] 피리딘-1-일] 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{31}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 495, 실측치 495
II-48		(3S)-3-시클로프로필-3-((4- [(3,3-디메틸피페리딘-1- 일)술포닐] 페닐}아미노)-4- 옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1- 일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{27}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 481, 실측치 481
II-49		(3S)-3-((2- <i>tert</i> -부틸-1-옥소- 2,3-디히드로-1H-이소인돌-5- 일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로- 1H-피라졸로 [4,3- <i>c</i>]피리딘-1- 일}-3-시클로프로필 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{27}N_6O_2$ [M+H] ⁺ : 431, 실측치 431
II-50		(3S)-3-((2-시클로펜틸-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-5-일) 아미노)-4-옥소- 4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일}-3- 시클로프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{27}N_6O_2$ [M+H] ⁺ : 443, 실측치 443
II-51		(3S)-3-((2-시클로헥실-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-5-일) 아미노)-4-옥소- 4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일}-3- 시클로프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{29}N_6O_2$ [M+H] ⁺ : 457, 실측치 457
II-52		(3S)-3-시클로프로필-3-((4- [(2,2-디메틸피페리딘-1- 일)술포닐] 페닐}아미노)-4- 옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일] 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{31}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 495, 실측치 495

[0938]

II-53		<i>tert</i> -부틸 1-[4-({1-[(1S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>] 피리딘-3-일}아미노)페닐]술포닐}피페리딘-4-카르복실레이트	LRMS (ESI) 계산치 $C_{28}H_{35}N_6O_5S$ [M+H] ⁺ : 567, 실측치 567
II-54		(3S)-3-시클로프로필-3-{3-[(4-{{(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일}술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{25}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 469, 실측치 469
II-55		(3S)-3-시클로프로필-3-{3-[(4-{{(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일}술포닐}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{25}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 469, 실측치 469
II-56		<i>tert</i> -부틸 1-[4-({1-[(1S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>] 피리딘-3-일}아미노)페닐]술포닐}-D-프롤리네이트	LRMS (ESI) 계산치 $C_{27}H_{33}N_6O_5S$ [M+H] ⁺ : 553, 실측치 553
II-57		(3S)-3-시클로프로필-3-{4-옥소-3-[(4-{{(3R 또는 3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일}술포닐}페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{24}F_3N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 521, 실측치 521
II-58		(3S)-3-시클로프로필-3-{4-옥소-3-[(4-{{(3R 또는 3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일}술포닐}페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{24}F_3N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 521, 실측치 521

[0939]

II-59		(3S)-3-시클로프로필-3-{4-옥소-3-[4-{{(2R 또는 2S)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일}술포닐}페닐]아미노}-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{24}F_3N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 521, 실측치 521
II-60		(3S)-3-시클로프로필-3-{4-옥소-3-[4-{{(2R 또는 2S)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일}술포닐}페닐]아미노}-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{24}F_3N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 521, 실측치 521
II-61		<i>tert</i> -부틸 (3S)-1-{{4-{{(1R 또는 1S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-3-일}아미노}페닐}술포닐}피롤리딘-3-카르복실레이트 (Bn 보호된 중간체 피크 1, SFC 체류 시간 (키랄팩, IB, CO ₂ 중 30% 이소프로판올) = 9.44 분으로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{27}H_{33}F_3N_6O_5S$ [M+H] ⁺ : 553, 실측치 553
II-62		<i>tert</i> -부틸 (3S)-1-{{4-{{(1R 또는 1S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-3 일}아미노}페닐}술포닐}피롤리딘-3-카르복실레이트 (Bn 보호된 중간체 피크 2, SFC 체류 시간 (키랄팩, IB, CO ₂ 중 30% 이소프로판올) = 10.53 분으로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{27}H_{33}F_3N_6O_5S$ [M+H] ⁺ : 553, 실측치 553

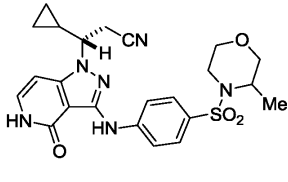
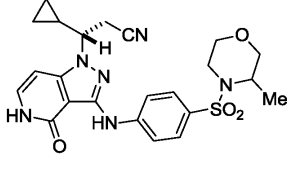
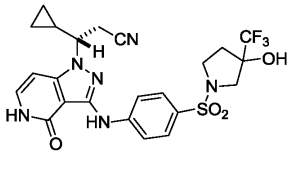
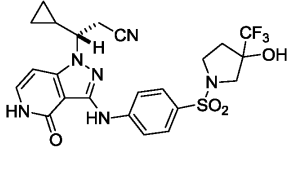
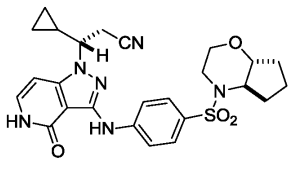
[0940]

II-63		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4-[(2,2-디메틸피롤리딘-1-일)술포닐]페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{29}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 481, 실측치 481
II-64		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4-[(2R 또는 2S)-2-메틸피롤리딘-1-일]술포닐]페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{27}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 467, 실측치 467
II-65		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4-[(2R 또는 2S)-2-메틸피롤리딘-1-일]술포닐]페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{27}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 467, 실측치 467
II-66		(3S)-3-(3-[(4-(아제티딘-1-일)술포닐]페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{23}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 439, 실측치 439
II-67		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4-(모르폴린-4-일)술포닐]페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{25}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 469, 실측치 469
II-68		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4-[(3,3-디메틸아제티딘-1-일)술포닐]페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{27}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 467, 실측치 467

[0941]

II-69		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4-[(3-메틸아제티딘-1-일)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{25}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 453, 실측치 453
II-70		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4-[(2,2-디메틸아제티딘-1-일)술포닐] 페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{27}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 467, 실측치 467
II-71		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4-[(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)술포닐]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{25}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 469, 실측치 469
II-72		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4-[(3-히드록시아제티딘-1-일)술포닐] 페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{23}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 455, 실측치 455
II-73		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4-[(3,3-디메틸모르폴린-4-일)술포닐] 페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{29}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 497, 실측치 497
II-74		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4-[(2,2-디메틸모르폴린-4-일)술포닐] 페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{29}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 497, 실측치 497

[0942]

II-75		(3S)-3-시클로프로필-3-{3-[(4- {(3R 또는 3S)-3-메틸보르폴린- 4-일] 술포닐}페닐)아미노]-4- 옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3-c] 피리딘-1- 일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{27}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 483, 실측치 483
II-76		(3S)-3-시클로프로필-3-{3-[(4- {(3R 또는 3S)-3-메틸보르폴린- 4-일] 술포닐}페닐)아미노]-4- 옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3-c] 피리딘-1- 일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{27}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 483, 실측치 483
II-77		(3S)-3-시클로프로필-3-{3-[(4- {(3R 또는 3S)-3-히드록시-3- (트리플루오로메틸)피롤리딘-1- 일] 술포닐}페닐)아미노]-4-옥소- 4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- c] 피리딘-1-일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{24}F_3N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 537, 실측치 537
II-78		(3S)-3-시클로프로필-3-{3-[(4- {(3R 또는 3S)-3-히드록시-3- (트리플루오로메틸)피롤리딘-1- 일] 술포닐}페닐)아미노]-4-옥소- 4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- c] 피리딘-1-일}프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{24}F_3N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 537, 실측치 537
II-79		(3S)-3-시클로프로필-3-{3-[(4- [(4aR,7aR 또는 4aS,7aS)- 헥사히드로시클로펜타[b][1,4] 옥 사진-4(4aH)-일 술포닐}페닐} 아미노]-4-옥소-4,5-디히드로- 1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1-일] 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{29}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 509, 실측치 509

[0943]

II-80		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4- [(4aR,7aR 또는 4aS,7aS)- 헥사히드로시클로펜타[b][1,4]옥 사진-4(4aH)-일술포닐]페닐} 아미노]-4-옥소-4,5-디히드로- 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1- 일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{29}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 509, 실측치 509
II-81		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4- {(2S,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4- 일]술포닐}페닐)아미노]-4-옥소- 4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{29}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 497, 실측치 497
II-82		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4- {(2R,6S)-2,6-디메틸-모르폴린- 4-일]술포닐}페닐)아미노]-4- 옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3-c]피리딘-1- 일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{29}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 497, 실측치 497
II-83		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4- {(2R 또는 2S)-2-메틸모르폴린- 4-일]술포닐}페닐)아미노]-4- 옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3-c]피리딘-1- 일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{27}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 483, 실측치 483
II-84		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4- {(2R 또는 2S)-2-메틸-모르폴린- 4-일]술포닐}페닐)아미노]-4- 옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3-c]피리딘-1- 일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{27}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 483, 실측치 483
II-85		(3S)-3-시클로프로필-3-[(4- {(2R 또는 2S)-2-메틸아제티딘- 1-일]술포닐}페닐)아미노]-4- 옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-1-일] 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{25}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 453, 실측치 453

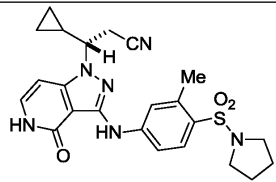
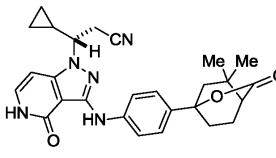
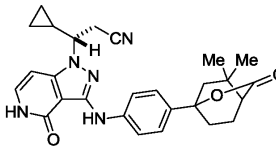
[0944]

II-86		(3S)-3-시클로프로필-3-[3-[(4- {[(2R 또는 2S)-2-메틸아제티딘- 1-일]술폰닐}페닐]아미노]-4- 옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-1-일] 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{25}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 453, 실측치 453
II-87		(3S)-3-시클로프로필-3-[3-({4- [(3-메톡시아제티딘-1- 일]술폰닐}페닐]아미노)-4- 옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3-c]피리딘-1- 일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{25}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 469, 실측치 469
II-88		(3S)-3-시클로프로필-3-[3-({4- [(3-플루오로아제티딘-1- 일]술폰닐}페닐]아미노)-4- 옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3-c]피리딘-1- 일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{22}FN_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 457, 실측치 457
II-89		(3S)-3-시클로프로필-3-[3-({3- 메틸-4-[(1R 또는 1S)-2,2,2- 트리플루오로-1-히드록시-1- 메틸에틸]페닐]아미노)-4-옥소- 4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{23}F_3N_5O_2$ [M+H] ⁺ : 446, 실측치 446
II-90		(3S)-3-시클로프로필-3-[3-({3- 메틸-4-[(1R 또는 1S)-2,2,2- 트리플루오로-1-히드록시-1- 메틸에틸]페닐]아미노)-4-옥소- 4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{23}F_3N_5O_2$ [M+H] ⁺ : 446, 실측치 446
II-91		(3S)-3-시클로프로필-3-[3-({4- [(1R 또는 1S)-1-히드록시-1- (트리플루오로메틸)프로필]페닐 }아미노)-4-옥소-4,5-디히드로- 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1- 일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{23}F_3N_5O_2$ [M+H] ⁺ : 446, 실측치 446

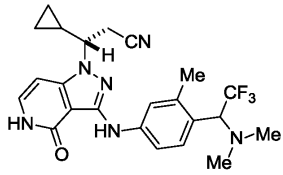
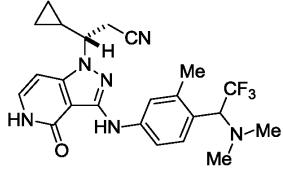
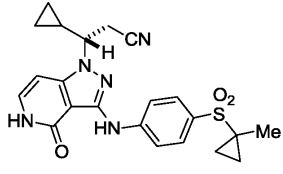
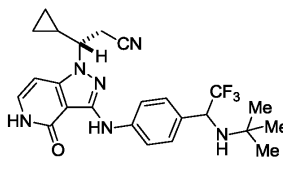
[0945]

II-92		(3S)-3-시클로프로필-3-[3-({4-[(1R 또는 1S)-1-히드록시-1-(트리플루오로메틸)프로필]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{23}F_3N_5O_2$ [M+H] ⁺ : 446, 실측치 446
II-93		(S)-tert-부틸 2-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3-일)아미노)-N-메틸페닐술폰아미도)-2-메틸프로판노에이트	LRMS (ESI) 계산치 $C_{27}H_{35}N_6O_5S$ [M+H] ⁺ : 555, 실측치 555
II-94		(S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((1-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸) 이소인돌린-5-일)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{20}F_3N_6O_2$ [M+H] ⁺ : 457, 실측치 457
II-95		(S)-에틸 2-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3-일)아미노)-N-메틸페닐술폰아미도)-2-메틸프로판노에이트	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{31}N_6O_5S$ [M+H] ⁺ : 527, 실측치 527
II-96		(S)- tert-부틸 2-(5-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-메틸프로판노에이트	LRMS (ESI) 계산치 $C_{28}H_{33}N_6O_4$ [M+H] ⁺ : 517, 실측치 517
II-97		4-({1-[(1S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)-N,N,2-트리메틸벤젠술폰아미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{25}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 441, 실측치 441.

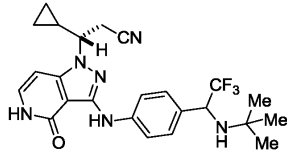
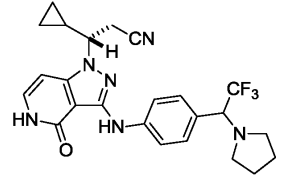
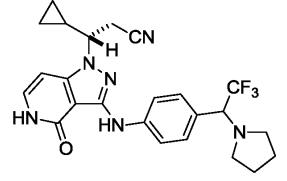
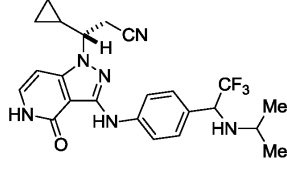
[0946]

II-98		(3S)-3-시클로프로필-3-((3-메틸-4-(피롤리딘-1-일술폰닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{27}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 467, 실측치 467.
II-99		(3S)-3-시클로프로필-3-((4-(5,5-디메틸-3-옥소-2-옥사비시클로 [2.2.2]옥트-1-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (I-8A 및 라세미 I-X로부터, SFC, 키랄팩 AS-H, CO ₂ 중 20% MeOH (0.25% DMEA 함유 MeOH)에 의해 얻어진 피크 1 (OBn 중간체), tR = 10.9로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{27}H_{30}N_5O_3$ [M+H] ⁺ : 472, 실측치 472.
II-100		(3S)-3-시클로프로필-3-((4-(5,5-디메틸-3-옥소-2-옥사비시클로 [2.2.2]옥트-1-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (I-8A 및 라세미 I-X로부터, SFC, 키랄팩 AS-H, CO ₂ 중 20% MeOH (0.25% DMEA 함유 MeOH)에 의해 얻어진 피크 2 (OBn 중간체), tR = 14.0 으로부터 유도됨)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{27}H_{30}N_5O_3$ [M+H] ⁺ : 472, 실측치 472.

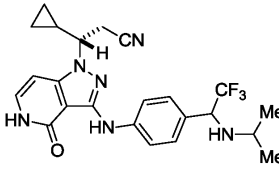
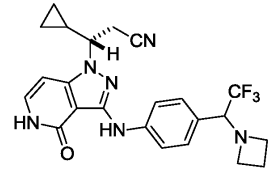
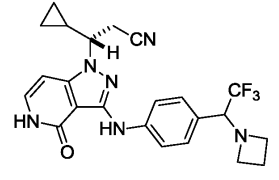
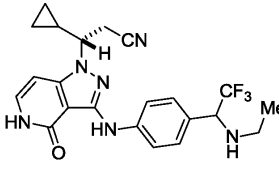
[0947]

II-101		(3S)-3-시클로프로필-3-[3-({4-[(1R 또는 1S)-1-(디메틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸]-3-메틸페닐} 아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일] 프로판니트릴 (SFC 피크 2, 키랄팩 AD-H, CO ₂ 중 20% EtOH (0.25% DMEA 함유 EtOH), tR = 4.6)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₃ H ₂₆ N ₆ OF ₃ [M+H] ⁺ : 459, 실측치 459.
II-102		(3S)-3-시클로프로필-3-[3-({4-[(1S 또는 1R)-1-(디메틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸]-3-메틸페닐} 아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일] 프로판니트릴 (SFC 피크 1, 키랄팩 AD-H, CO ₂ 중 20% EtOH (0.25% DMEA 함유 EtOH), tR = 5.7)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₃ H ₂₆ N ₆ OF ₃ [M+H] ⁺ : 459, 실측치 459.
II-103		(3S)-3-시클로프로필-3-[3-({4-[(1-메틸시클로프로필)술폰닐]페닐} 아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일] 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₂ H ₂₄ N ₃ O ₃ S [M+H] ⁺ : 438, 실측치 438.
II-104		(3S)-3-[3-({4-[(1R 또는 1S)-1-(tert-부틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸]페닐} 아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴 (SFC 피크 1, AD-H, CO ₂ 중 10% MeOH, Tr = 5.83)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₆ ONa [M+Na] ⁺ : 495, 실측치 495

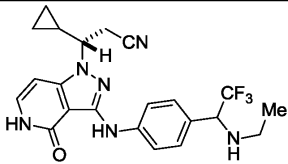
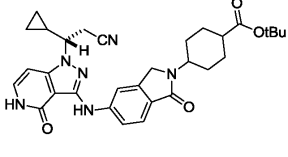
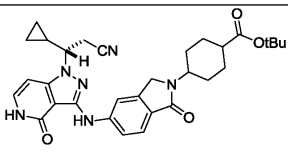
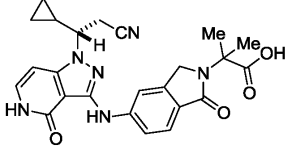
[0948]

II-105		(3S)-3-[(4-[(1S 또는 1R)-1-(tert-부틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸]페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴 (SFC 피크 2, AD-H, CO ₂ 중 10% MeOH, Tr = 6.7)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₆ ONa [M+Na] ⁺ : 495, 실측치 495
II-106		(3S)-3-시클로프로필-3-[4-옥소-3-[(4-[(1R 또는 1S)-2,2,2-트리플루오로-1-피롤리딘-1-일에틸]페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴 (SFC 피크 1, OD-H, CO ₂ 중 20% MeOH, Tr = 12.7)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₆ O [M+H] ⁺ : 471, 실측치 471
II-107		(3S)-3-시클로프로필-3-[4-옥소-3-[(4-[(1S 또는 1R)-2,2,2-트리플루오로-1-피롤리딘-1-일에틸]페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴 (SFC 피크 2, OD-H, CO ₂ 중 20% MeOH, Tr = 14.25)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₆ O [M+H] ⁺ : 471, 실측치 471
II-108		(3S)-3-시클로프로필-3-[4-옥소-3-[(4-[(1R 또는 1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[(1-메틸에틸)아미노]에틸]페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴 (SFC 피크 1, OJ-H, CO ₂ 중 15% MeOH+0.25% DMEA, Tr = 4.06)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₆ O [M+H] ⁺ : 459, 실측치 459

[0949]

II-109		(3S)-3-시클로프로필-3-{4-옥소-3-[4-({(1S 또는 1R)-2,2,2-트리플루오로-1-[(1-메틸에틸)아미노]에틸}페닐)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}프로판니트릴 (SFC 피크 2, OJ-H, CO ₂ 중 15% MeOH+0.25% DMEA, Tr = 4.97)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₆ O [M+H] ⁺ : 459, 실측치 459
II-110		(3S)-3-[3-({(1R 또는 1S)-1-아제티딘-1-일-2,2,2-트리플루오로에틸}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴 (SFC 피크 1, AD-H, CO ₂ 중 20% MeOH, Tr = 4.61)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₆ O [M+H] ⁺ : 457, 실측치 457
II-111		(3S)-3-[3-({(1S 또는 1R)-1-아제티딘-1-일-2,2,2-트리플루오로에틸}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-3-시클로프로필프로판니트릴 (SFC 피크 2, AD-H, CO ₂ 중 20% MeOH, Tr = 6.05)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₆ O [M+H] ⁺ : 457, 실측치 457
II-112		(3S)-3-시클로프로필-3-[3-({(1R 또는 1S)-1-(에틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸}페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴 (SFC 피크 1, AD-H, CO ₂ 중 25% MeOH, Tr = 3.06)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₆ O [M+H] ⁺ : 445, 실측치 445

[0950]

II-113		(3S)-3-시클로프로필-3-[3-({4-[(1S 또는 1R)-1-(에틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸]페닐}아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]프로판니트릴 (SFC 피크 2, AD-H, CO ₂ 중 25% MeOH, Tr = 6.44)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₆ O [M+H] ⁺ : 445, 실측치 445
II-114		(3S)-tert-부틸 4-(5-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)시클로헥산-카르복실레이트 (SFC 피크 1, ES 인더스트리즈 베이직, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 25% MeOH, Tr = 4.66)	LRMS (ESI) 계산치 C ₃₁ H ₃₇ N ₆ O ₄ [M+H] ⁺ : 557, 실측치 557
II-115		(3S)-tert-부틸 4-(5-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)시클로헥산-카르복실레이트 (SFC 피크 2, ES 인더스트리즈 베이직, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 25% MeOH, Tr = 5.34)	LRMS (ESI) 계산치 C ₃₁ H ₃₇ N ₆ O ₄ [M+H] ⁺ : 557, 실측치 557
II-116		(S)-2-(5-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-메틸프로판산	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₄ H ₂₅ N ₆ O ₄ [M+H] ⁺ : 461, 실측치 461

[0951]

II-117		에틸 3-(4-((1-(S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)페닐)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-2,2-디메틸부타노에이트 (SFC 피크 1, 키랄팩, IC, 21 x 250 (mm), 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 25% MeOH, Tr = 4.38)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₆ H ₂₉ F ₃ N ₅ O ₄ [M+H] ⁺ : 532, 실측치 532
II-118		에틸 3-(4-((1-((S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)페닐)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-2,2-디메틸부타노에이트 (SFC 피크 2, 키랄팩, IC, 21 x 250 (mm), 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 25% MeOH, Tr = 5.53)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₆ H ₂₉ F ₃ N ₅ O ₄ [M+H] ⁺ : 532, 실측치 532
II-119		이소프로필 3-(4-((1-(S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)페닐)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-2,2-디메틸부타노에이트 (SFC 피크 1, IC, 21 x 250 mm, CO ₂ 중 25% MeOH, Tr = 3.99)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₇ H ₃₁ F ₃ N ₅ O ₄ [M+H] ⁺ : 546, 실측치 546
II-120		이소프로필 3-(4-((1-((S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)페닐)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-2,2-디메틸부타노에이트 (SFC 피크 2, IC, 21 x 250 mm, CO ₂ 중 25% MeOH, Tr = 4.98)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₇ H ₃₁ F ₃ N ₅ O ₄ [M+H] ⁺ : 546, 실측치 546

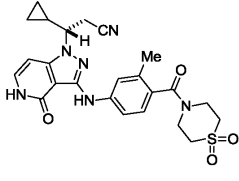
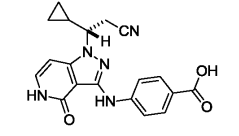
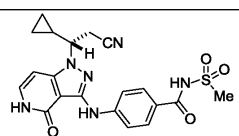
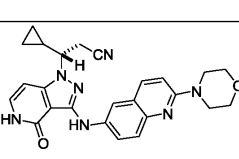
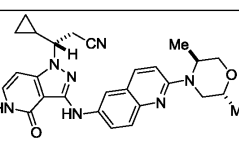
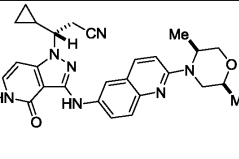
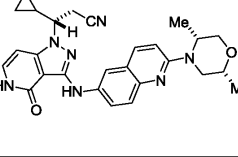
[0952]

II-121		(S)-3-시클로프로필-3-(3-(((S 또는 R)-1-히드록시-2,2-디메틸-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (SFC 피크 1, 룩스-4, 21 x 250 mm, CO ₂ 중 30% MeOH, Tr = 3.23)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ : 472, 실측치 472
II-122		(S)-3-시클로프로필-3-(3-(((S 또는 R)-1-히드록시-2,2-디메틸-1-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (SFC 피크 2, 룩스-4, 21 x 250 mm, CO ₂ 중 30% MeOH, Tr = 4.92)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ : 472, 실측치 472
II-123		(S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-(((4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₂ H ₂₁ F ₃ N ₅ O [M+H] ⁺ : 428, 실측치 428
II-124		(S)-3-시클로프로필-3-(3-(((4-(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-3-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₄ H ₂₆ N ₇ O ₂ [M+H] ⁺ : 444, 실측치 444
II-125		(S)-3-(3-((3-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₂ H ₂₁ ClN ₇ O [M+H] ⁺ : 434, 실측치 434

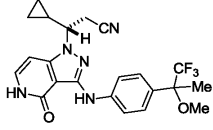
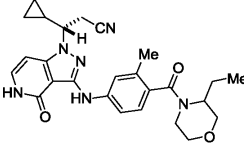
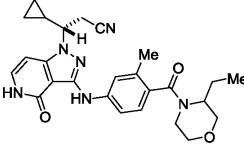
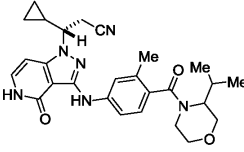
[0953]

II-126		(S)-3-(3-((3-클로로-4-(1-(2-시아노에틸)-1H-피라졸-3-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{23}N_8O$ [M+H] ⁺ : 439, 실측치 439
II-127		(S)-에틸 1-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-2-메틸페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{26}N_7O_3$ [M+H] ⁺ : 472, 실측치 472
II-128		(S)-이소프로필 6-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)퀴놀린-2-카르복실레이트	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{25}N_6O_3$ [M+H] ⁺ : 457, 실측치 457
II-129		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((2-메틸벤조[d]티아졸-6-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{19}N_6OS$ [M+H] ⁺ : 391, 실측치 391
II-130		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((4-(옥사졸-2-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{19}N_6O_2$ [M+H] ⁺ : 387, 실측치 387
II-131		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((4-(옥사졸-5-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{19}N_6O_2$ [M+H] ⁺ : 387, 실측치 387
II-132		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3,3-디메틸-2-옥소인돌린-6-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{23}N_6O_2$ [M+H] ⁺ : 403, 실측치 403

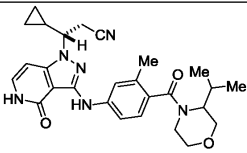
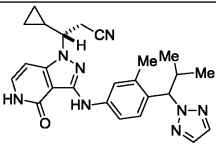
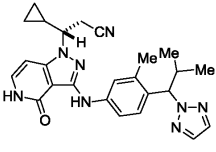
[0954]

II-133		(S)-3-시클로프로필-3-(4-(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{27}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 495, 실측치 495
II-134		(S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)벤조산	LRMS (ESI) 계산치 $C_{19}H_{18}N_5O_3$ [M+H] ⁺ : 364, 실측치 364
II-135		(S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(메틸술포닐)벤즈아미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{21}N_6O_4S$ [M+H] ⁺ : 441, 실측치 441
II-136		(S)-3-시클로프로필-3-(2-(2-모르폴리노퀴놀린-6-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{26}N_7O_2$ [M+H] ⁺ : 456, 실측치 456
II-137		(S)-3-시클로프로필-3-(2-((2R,5S)-2,5-디메틸모르폴리노)퀴놀린-6-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{27}H_{30}N_7O_2$ [M+H] ⁺ : 484, 실측치 484
II-138		(S)-3-시클로프로필-3-(2-((2S,5S)-2,5-디메틸모르폴리노)퀴놀린-6-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{27}H_{30}N_7O_2$ [M+H] ⁺ : 484, 실측치 484
II-139		(S)-3-시클로프로필-3-(2-((2R,5R)-2,5-디메틸모르폴리노)퀴놀린-6-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{27}H_{30}N_7O_2$ [M+H] ⁺ : 484, 실측치 484

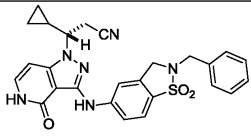
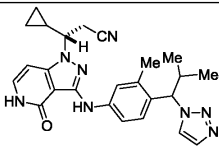
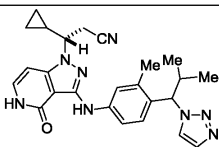
[0955]

II-140		(S)-3-시클로프로필-3-((4-((S 또는 R)-1,1,1-트리플루오로-2-메톡시프로판-2-일)페닐) 아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{23}F_3N_3O_2$ [M+H] ⁺ : 446, 실측치 446
II-141		(S)-3-시클로프로필-3-((4-((S 또는 R)-3-에틸모르폴린-4-카르보닐)-3-메틸페닐) 아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1-일)프로판니트릴 (SFC 피크 1, 키랄팩 AD-H, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 30% MeOH, Tr = 3.84)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{31}N_6O_3$ [M+H] ⁺ : 475, 실측치 475
II-142		(S)-3-시클로프로필-3-((4-((S 또는 R)-3-에틸모르폴린-4-카르보닐)-3-메틸페닐) 아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1-일)프로판니트릴 (SFC 피크 2, 키랄팩 AD-H, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 30% MeOH, Tr = 6.19)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{31}N_6O_3$ [M+H] ⁺ : 475, 실측치 475
II-143		(S)-3-시클로프로필-3-((4-((S 또는 R)-3-이소프로필모르폴린-4-카르보닐)-3-메틸페닐) 아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (SFC 피크 1, 페노메क्स, 룩스-4, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 40% MeOH, Tr = 5.18)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{27}H_{33}N_6O_3$ [M+H] ⁺ : 489, 실측치 489

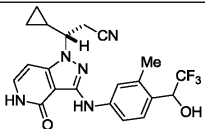
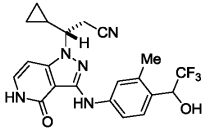
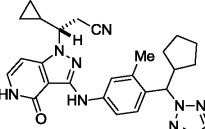
[0956]

II-144		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((4-((S 또는 R)-이소프로필모르폴린-4-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (SFC 피크 2, 페노메벡스, 룩스-4, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 40% MeOH, Tr = 6.33)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₇ H ₃₃ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ : 489, 실측치 489
II-145		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-((S 또는 R)-2-메틸-1-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)프로필)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (피크 1, 키랄팩 IA-3, 0.46 x 5 cm, 3 um; 이동상: 헥산 (0.1% 디에틸아민):에탄올 = 75:25; 유량: 20 mL/min, 압력: 2.6 MPa, 검출기: 220/254 nm; Tr = 9.3 분)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₅ H ₂₈ N ₈ O [M + H] ⁺ : 457, 실측치 457
II-146		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-((S 또는 R)-2-메틸-1-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)프로필)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (피크 2, 키랄팩 IA-3, 0.46 x 5 cm, 3 um; 이동상: 헥산 (0.1% 디에틸아민):에탄올 = 75:25; 유량: 20 mL/min, 압력: 2.6 MPa, 검출기: 220/254 nm; Tr = 11.5 분)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₅ H ₂₈ N ₈ O [M + H] ⁺ : 457, 실측치 457

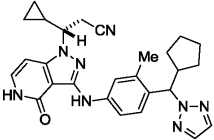
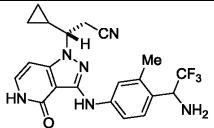
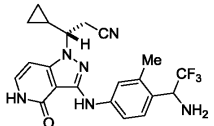
[0957]

II-147		(S)-3-(3-((2-벤질-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{25}N_6O_3S$ [M + H] ⁺ : 501, 실측치 501
II-148		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-((S 또는 R)-2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (피크 1, 키랄팩 IA-3, 0.46 x 5 cm, 3 um; 이동상: 헥산 (0.1% 디에틸아민):에탄올 = 60:40; 유량: 1.0 mL/min 압력: 3.0 MPA; 검출기: 220/254 nm; Tr = 7.3)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{28}N_8O$ [M + H] ⁺ : 457, 실측치 457
II-149		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-((S 또는 R)-2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (피크 2, 키랄팩 IA-3, 0.46 x 5 cm, 3 um; 이동상: 헥산 (0.1% 디에틸아민):에탄올 = 60:40; 유량: 1.0 mL/min 압력: 3.0 MPA; 검출기: 220/254 nm; Tr = 15.7)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{28}N_8O$ [M + H] ⁺ : 457, 실측치 457

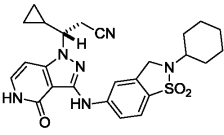
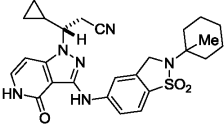
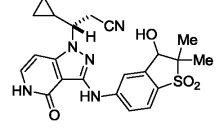
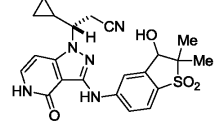
[0958]

II-150		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-((R 또는 S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (피크 1, 키랄팩 IA 2 x 25 cm, 5 mm; 이동상: 상 A: 헥산 (0.1% 디에틸아민); 상 B: 에탄올 (0.1% 디에틸아민) 20 분에 30%, 유량: 20 ml/min; 검출기: 220/254 nm; Tr = 7.9)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{20}F_3N_5O_2$ [M + H] ⁺ : 432, 실측치 432
II-151		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-((R 또는 S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (피크 2, 키랄팩 IA 2 x 25 cm, 5 mm; 이동상: 상 A: 헥산 (0.1% 디에틸아민); 상 B: 에탄올 (0.1% 디에틸아민) 20 분에 30%, 유량: 20 ml/min; 검출기: 220/254 nm; Tr = 13.6)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{20}F_3N_5O_2$ [M + H] ⁺ : 432, 실측치 432
II-152		(S)-3-(3-((4-((S 또는 R)-시클로펜틸(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴 (피크 1, 키랄팩 IA, 0.46 x 25 cm, 5 mm; 이동상: 상 A: 헥산 (0.1% TEA) 및 상 B: 에탄올 (20 분 동안 35% 상 B 보유); 검출기, UV 220/254 nm. Tr = 11.3)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{27}H_{30}N_8O$ [M + H] ⁺ : 481, 실측치 481

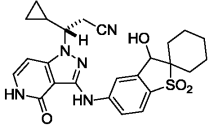
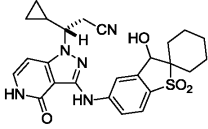
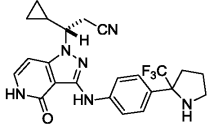
[0959]

II-153		(S)-3-(3-((4-((S 또는 R)-시클로펜틸 (2H-1,2,3-트리아졸-2-일)메틸)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1-일)-3-시클로프로필-프로판니트릴 (피크 2, 키랄팩 IA, 0.46 x 25 cm, 5 mm; 이동상: 상 A: 헥산(0.1% TEA) 및 상 B: 에탄올 (20 분 동안 35% 상 B 보유); 검출기, UV 220/254 nm. Tr = 15.8)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₇ H ₃₀ N ₈ O [M + H] ⁺ : 481, 실측치 481
II-154		(S)-3-(3-((4-((R 또는 S)-1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필-프로판니트릴 (피크 1, 키랄팩 IA 2 x 25 cm, 20 um; 상 A: 헥산 (0.1% 디에틸아민); 상 B: 에탄올 (0.1% 디에틸아민); 유량: 17 mL/min; 검출기: 220/254 nm; Tr = 11.5)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₆ O [M + H] ⁺ : 431, 실측치 431
II-155		(S)-3-(3-((4-((R 또는 S)-1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1-일)-3-시클로프로필-프로판니트릴 (피크 2, 키랄팩 IA 2 x 25 cm, 20 um; 상 A: 헥산 (0.1% 디에틸아민); 상 B: 에탄올 (0.1% 디에틸아민); 유량: 17 mL/min; 검출기: 220/254 nm; Tr = 22.5)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₆ O [M + H] ⁺ : 431, 실측치 431

[0960]

II-156		(S)-3-((2-시클로헥실-1,1- 디옥시도-2,3-디히드로벤조[d] 이소티아졸-5-일)아미노)-4- 옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3-c] 피리딘-1-일)-3- 시클로프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{28}N_6O_3S$ [M + H] ⁺ : 493, 실측치 493
II-157		(S)-3-시클로프로필-3-((2-(1- 메틸시클로헥실)-1,1-디옥시도- 2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸- 5-일)아미노)-4-옥소-4,5- 디히드로-1H-피라졸로[4,3- c]피리딘-1-일) 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{30}N_6O_3S$ [M + H] ⁺ : 507, 실측치 507
II-158		(S)-3-시클로프로필-3-(((S 또는 R)-3-히드록시-2,2-디메틸- 1,1-디옥시도-2,3- 디히드로벤조[b] 티오펜-5- 일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로- 1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1- 일)프로판니트릴 (피크 1, 키랄팩 IA 2 x 25cm, 20 um; 상 A: 헥산 (0.1% 디에틸아민) 상 B: 에탄올 (0.1% 디에틸아민); 유량: 16 mL/min. 검출기: 220/254 nm; Tr = 분)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{23}N_5O_4S$ [M+H] ⁺ : 454, 실측치 454
II-159		(S)-3-시클로프로필-3-(((S 또는 R)-3-히드록시-2,2-디메틸- 1,1-디옥시도-2,3- 디히드로벤조[b] 티오펜-5- 일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로- 1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1- 일)프로판니트릴 (피크 2, 키랄팩 IA 2 x 25cm, 20 um; 상 A: 헥산 (0.1% 디에틸아민) 상 B: 에탄올 (0.1% 디에틸아민); 유량: 16 mL/min. 검출기: 220/254 nm; Tr = 분)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{23}N_5O_4S$ [M+H] ⁺ : 454, 실측치 454

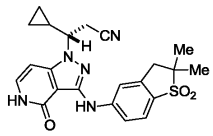
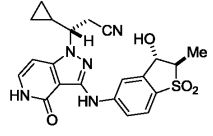
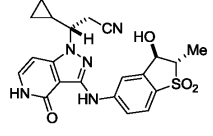
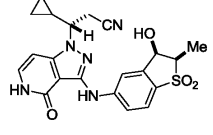
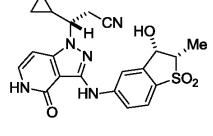
[0961]

II-160		(S)-3-시클로프로필-3-(3-(((S)-3-히드록시-1,1-디옥시도-3H-스피로 [벤조[b]티오펜-2,1'-시클로헥산]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (피크 1, 키랄팩 IA 2 x 25 cm, 20 um; 상 A: 헥산 (0.1% 디에틸아민); 상 B: 에탄올 (0.1% 디에틸아민); 유량: 20 mL/min; 검출기: 220/254 nm; Tr = 12.5)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{28}N_5O_4S$ [M+H] ⁺ : 494, 실측치 494
II-161		(S)-3-시클로프로필-3-(3-(((S)-3-히드록시-1,1-디옥시도-3H-스피로 [벤조[b]티오펜-2,1'-시클로헥산]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (피크 2, 키랄팩 IA 2 x 25 cm, 20 um; 상 A: 헥산 (0.1% 디에틸아민); 상 B: 에탄올 (0.1% 디에틸아민); 유량: 20 mL/min; 검출기: 220/254 nm; Tr = 19.5)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{28}N_5O_4S$ [M+H] ⁺ : 494, 실측치 494
II-162		(S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-(((4-((R 또는 S)-트리플루오로메틸) 피롤리딘-2-일)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1-일)프로판니트릴 (피크 1, C18 OBD 칼럼 19 x 150 mm, 5 um; 이동상: 헥산: 에탄올 = 99:1; 검출기: 220/254 nm; Tr = 18)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{23}F_3N_6O$ [M + H] ⁺ : 457, 실측치 457

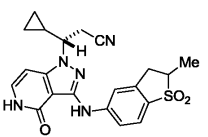
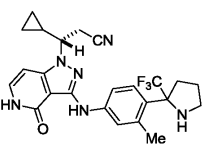
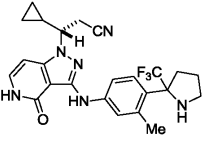
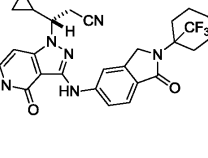
[0962]

II-163		(S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-((R 또는 S)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (피크 2, C18) OBD 칼럼 19 x 150 mm, 5 um; 이동상: 헥산: 에탄올 = 99:1; 검출기: 220/254 nm; Tr = 21)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{23}F_3N_6O$ [M + H] ⁺ : 457, 실측치 457
II-164		(S)-3-(3-(3-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일술폰)메틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{29}N_6O_3S$ [M + H] ⁺ : 493, 실측치 493
II-165		(S)-3-시클로프로필-3-(3-(3-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{29}N_6O_2$ [M + H] ⁺ : 457, 실측치 457
II-166		(S)-3-시클로프로필-3-(3-(3-(1,1-디옥시도-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로헵탄]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{26}N_6O_3S$ [M + H] ⁺ : 464, 실측치 464
II-167		(S)-3-시클로프로필-3-(3-(3-(1,1-디옥시도-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로헥산]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{28}N_6O_3S$ [M + H] ⁺ : 478, 실측치 478

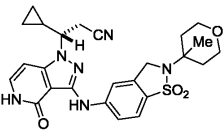
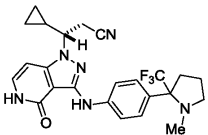
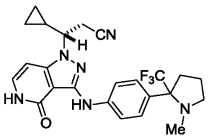
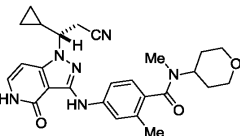
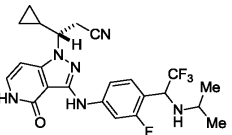
[0963]

II-168		(S)-3-시클로프로필-3-(2,2-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{24}N_5O_3S$ [M + H] ⁺ : 438, 실측치 438
II-169		(S)-3-시클로프로필-3-(((2R,3S 또는 2S,3R)-3-히드록시-2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{22}N_5O_4S$ [M + H] ⁺ : 440, 실측치 440
II-170		(S)-3-시클로프로필-3-(((2R,3S 또는 2S,3R)-3-히드록시-2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{22}N_5O_4S$ [M + H] ⁺ : 440, 실측치 440
II-171		(S)-3-시클로프로필-3-(((2R,3R 또는 2S,3S)-3-히드록시-2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{22}N_5O_4S$ [M + H] ⁺ : 440, 실측치 440
II-172		(S)-3-시클로프로필-3-(((2R,3R 또는 2S,3S)-3-히드록시-2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{22}N_5O_4S$ [M + H] ⁺ : 440, 실측치 440

[0964]

II-173		(3S)-3-시클로프로필-3-(3-((2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{22}N_5O_3S$ [M + H] ⁺ : 424, 실측치 424
II-174		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-((R 또는 S)-2-(트리플루오로메틸) 피롤리딘-2-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (피크 2, 키랄셀 OJ-3, 0.46 x 15 cm, 3 um; 이동상: n-헥산 : 에탄올 =70:30, Tr = 20)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{26}F_3N_6O$ [M + H] ⁺ : 471, 실측치 471
II-175		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-((R 또는 S)-2-(트리플루오로메틸) 피롤리딘-2-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (피크 1, 키랄셀 OJ-3, 0.46 x 15 cm, 3 um; 이동상: n-헥산 : 에탄올 =70:30, Tr = 15)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{26}F_3N_6O$ [M + H] ⁺ : 471, 실측치 471
II-176		(S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((1-옥소-2-(1-(트리플루오로메틸) 시클로헥실)이소인돌린-5-일)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{27}H_{28}F_3N_6O_2$ [M + H] ⁺ : 525, 실측치 525

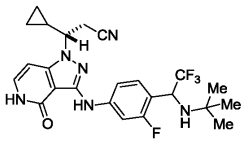
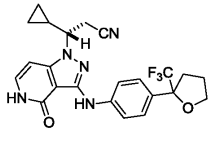
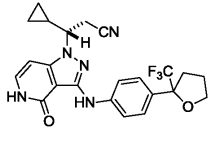
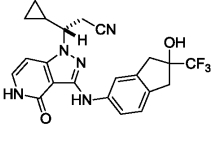
[0965]

II-177		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((2-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d] 이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{29}N_6O_4S$ [M + H] ⁺ : 509, 실측치 509
II-178		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((4-((R)-1-메틸-2-(트리플루오로메틸) 피롤리딘-2-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{26}F_3N_6O$ [M + H] ⁺ : 471, 실측치 471
II-179		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((4-((R)-1-메틸-2-(트리플루오로메틸) 피롤리딘-2-일)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{26}F_3N_6O$ [M + H] ⁺ : 471, 실측치 471
II-180		(S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3-일)아미노)-N,2-디메틸-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일) 벤즈아미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{31}N_6O_3$ [M + H] ⁺ : 475, 실측치 475
II-181		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-플루오로-4-((R 또는 S)-2,2,2-트리플루오로-1-(이소프로필아미노)에틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{25}F_4N_6O$ [M + H] ⁺ : 477, 실측치 477

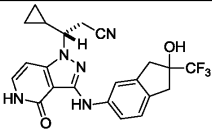
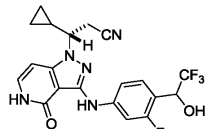
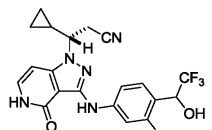
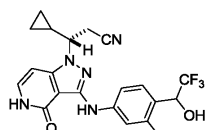
[0966]

II-182		(S)-3-시클로프로필-3-(3-(3-플루오로-4-((R 또는 S)-2,2,2-트리플루오로-1-((이소프로필아미노)에틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일) 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{25}F_4N_6O$ [M + H] ⁺ : 477, 실측치 477
II-183		(S)-3-시클로프로필-3-(3-(4-((R 또는 S)-1-(에틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-플루오로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일) 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{23}F_4N_6O$ [M + H] ⁺ : 463, 실측치 463
II-184		(S)-3-시클로프로필-3-(3-(4-((R 또는 S)-1-(에틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-플루오로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일) 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{23}F_4N_6O$ [M + H] ⁺ : 463, 실측치 463
II-185		(S)-3-(3-(4-((R 또는 S)-1-(tert-부틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-플루오로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1-일)-3-시클로프로필-프로판니트릴 (피크 2, 페노메넥스 톱스 셀룰로스-4 5 x 425 cm, 5 um; 이동상: 이산화탄소 : 0.1%DEA 함유 메탄올 = 60 : 40. Tr = 4.4)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{27}F_4N_6O$ [M + H] ⁺ : 491, 실측치 491

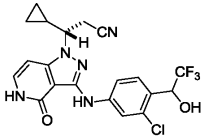
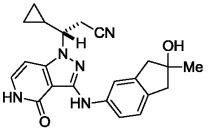
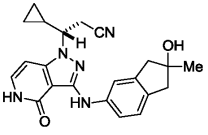
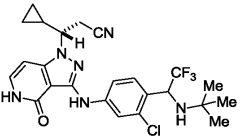
[0967]

II-186		(S)-3-(3-((4-((R 또는 S)-1-(<i>tert</i> -부틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-플루오로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필-프로판니트릴 (SFC 피크 1 페노메넥스 룩스 셀룰로스-4 5 x 425 cm, 5 um; 이동상: 이산화탄소 : 0.1%DEA 함유 메탄올 = 60 : 40, Tr = 4.1)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{27}F_4N_6O$ $[M + H]^+$: 491, 실측치 491
II-187		(S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-((S 또는 R)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-일)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{23}F_3N_5O_2$ $[M + H]^+$: 458, 실측치 458
II-188		(S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-((S 또는 R)-2-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-2-일)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{23}F_3N_5O_2$ $[M + H]^+$: 458, 실측치 458
II-189		(S)-3-시클로프로필-3-(3-(((R 또는 S)-2-히드록시-2-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ $[M + H]^+$: 444, 실측치 444

[0968]

II-190		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((R 또는 S)-2-히드록시-2-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ [M + H] ⁺ : 444, 실측치 444
II-191		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-플루오로-4-((R 또는 S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (피크 2, 키랄팩 IA, 2 x 25 cm, 5 um; 이동상 n-헥산 중 에탄올 (50%); 검출기: 220/254 nm; Tr = 13)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{18}F_4N_5O_2$ [M + H] ⁺ : 436, 실측치 436
II-192		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-플루오로-4-((R 또는 S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (피크 1, 키랄팩 IA, 2 x 25 cm, 5 um; 이동상 n-헥산 중 에탄올 (50%); 검출기: 220/254 nm; Tr = 5.8)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{18}F_4N_5O_2$ [M + H] ⁺ : 436, 실측치 436
II-193		(S)-3-(3-((3-클로로-4-((R 또는 S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴 (피크 1 키랄팩 IA, 2 x 25 cm, 5 um; 이동상 n-헥산 중 에탄올 (50%); 검출기: 220/254 nm; Tr = 5.7)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{18}ClF_3N_5O$ [M + H] ⁺ : 452, 실측치 452

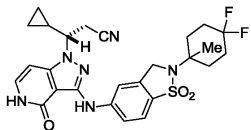
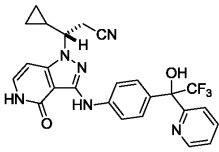
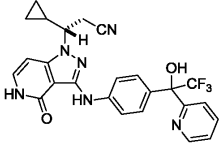
[0969]

II-194		(S)-3-(3-((3-클로로-4-((R 또는 S)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸) 페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴 (피크 2, 키랄팩 IA, 2 x 25 cm, 5 um; 이동상 n-헥산 중 에탄올 (50%); 검출기: 220/254 nm; Tr = 25)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{18}ClF_3N_5O$ $[M + H]^+$: 452, 실측치 452
II-195		(S)-3-시클로프로필-3-(3-(((R 또는 S)-2-히드록시-2-메틸-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{24}N_5O_2$ $[M + H]^+$: 390, 실측치 390
II-196		(S)-3-시클로프로필-3-(3-(((R 또는 S)-2-히드록시-2-메틸-2,3-디히드로-1H-인텐-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{22}H_{24}N_5O_2$ $[M + H]^+$: 390, 실측치 390
II-197		(S)-3-(3-((4-((R 또는 S)-1-(tert-부틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-클로로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1-일)-3-시클로프로필-프로판니트릴 (피크 1, 키랄팩 IA, 2 x 25 cm, 5 um; 이동상:n-헥산 중 에탄올 (10%). Tr = 16)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{27}ClF_3N_6O$ $[M + H]^+$: 507, 실측치 507

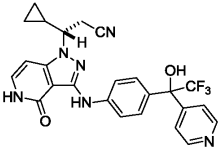
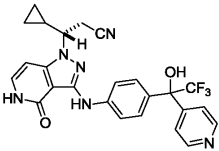
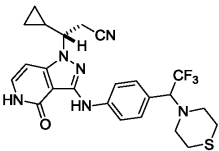
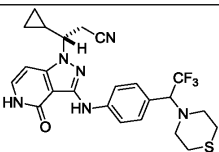
[0970]

II-198		(S)-3-(3-((4-((R 또는 S)-1-(<i>tert</i> -부틸아미노)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-클로로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일)-3-시클로프로필-프로판니트릴 (키랄팩 IA, 2 x 25 cm, 5 um; 이동상:n-헥산 중 에탄올 (10%). Tr = 26.7)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{27}ClF_3N_6O$ [M + H] ⁺ : 507, 실측치 507
II-199		(S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-((R 또는 S)-2-(트리플루오로메틸)피페리딘-2-일)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{26}F_3N_6O$ [M + H] ⁺ : 471, 실측치 471
II-200		(S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-((R 또는 S)-2-(트리플루오로메틸)피페리딘-2-일)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{26}F_3N_6O$ [M + H] ⁺ : 471, 실측치 471
II-201		(R 또는 S)-메틸 2-(4-((1-((S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-3-일)아미노)페닐)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{26}F_3N_6O_3$ [M + H] ⁺ : 515, 실측치 515
II-202		(R 또는 S)-메틸 2-(4-((1-((S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-3-일)아미노)페닐)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{26}F_3N_6O_3$ [M + H] ⁺ : 515, 실측치 515

[0971]

II-203		(S)-3-시클로프로필-3-((2-(4,4-디플루오로-1-메틸시클로헥실)-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[d]이소티아졸-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{29}F_2N_6O_3S$ [M + H] ⁺ : 543, 실측치 543
II-204		(S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-((S 또는 R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-(피리딘-2-일)에틸)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (SFC 피크 1, 키랄셀 OJ-H, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 35% MeOH+0.25% 디메틸 에틸 아민, Tr = 2.65)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{22}F_3N_6O_2$ [M + H] ⁺ : 495, 실측치 495
II-205		(S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-((S 또는 R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-(피리딘-2-일)에틸)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (SFC 피크 2, 키랄셀 OJ-H, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 35% MeOH+0.25% 디메틸 에틸 아민, Tr = 4.04)	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{22}F_3N_6O_2$ [M + H] ⁺ : 495, 실측치 495

[0972]

II-206		(S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-((S 또는 R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-(피리딘-4-일)에틸)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (SFC 피크 1, 키랄팩 IC, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 35% MeOH+0.25% 디메틸 에틸 아민, Tr = 3.07)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₅ H ₂₂ F ₃ N ₆ O ₂ [M + H] ⁺ : 495, 실측치 495
II-207		(S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-((S 또는 R)-2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-(피리딘-4-일)에틸)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 (SFC 피크 2, 키랄팩 IC, 21 x 250 (mm), CO ₂ 중 35% MeOH+0.25% 디메틸 에틸 아민, Tr = 3.40)	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₅ H ₂₂ F ₃ N ₆ O ₂ [M + H] ⁺ : 495, 실측치 495
II-208		(S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-((R 또는 S)-2,2,2-트리플루오로-1-티오모르폴리노에틸)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₆ OS [M + H] ⁺ : 503, 실측치 503
II-209		(S)-3-시클로프로필-3-(4-옥소-3-((4-((R 또는 S)-2,2,2-트리플루오로-1-티오모르폴리노에틸)페닐)아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₆ OS [M + H] ⁺ : 503, 실측치 503

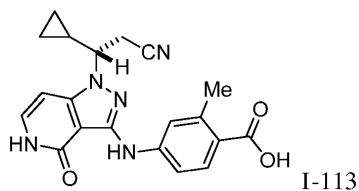
[0973]

[0974]

중간체 I-113

[0975]

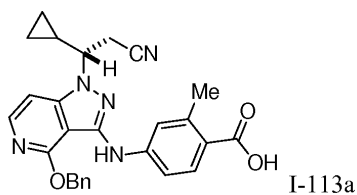
(S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-2-메틸벤조산



[0976]

[0977]

단계 1: (S)-4-((4-(벤질옥시)-1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-2-메틸벤조산



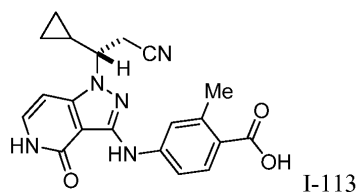
[0978]

[0979]

N₂의 분위기 하에 자기 교반 막대가 구비된 오븐 건조된 압력 튜브에 (S)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴 (2 g, 6 mmol), 4-브로모-2-메틸벤조산 (2.2 g, 10.5 mmol), 아세트산칼륨 (1 g, 10.5 mmol), 및 t-Bu XPhos 제3 세대 전촉매 (524 mg, 0.7 mmol)를 채웠다. 플라스크를 배기시키고 N₂로 퍼징하고 (3회), 이어서 t-아밀 알콜 (15 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 90℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 (헥산/EtOAc 구배) 정제하여 (S)-4-((4-(벤질옥시)-1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-2-메틸벤조산 II-204a (1.5 g, 3.21 mmol, 53%)를 수득하였다. LRMS (ESI) 계산치 C₂₇H₂₆N₅O₃ [M+H]⁺: 468, 실측치 468.

[0980]

단계 2:
(S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-2-메틸벤조산



[0981]

[0982]

자기 교반 막대가 구비된 둥근 바닥 플라스크에 (S)-4-((4-(벤질옥시)-1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-2-메틸벤조산 I-113a (1.5 g, 3.2 mmol), EtOAc (32 ml), 및 Pd/C (683 mg, 0.2 mmol, 10 중량%)를 채웠다. 반응 혼합물을 H₂의 분위기 하에 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 유기부를 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 (헥산/EtOAc 구배) 정제하여 (S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-2-메틸벤조산 (800 mg, 2.1 mmol, 66%)을 수득하였다.

LRMS (ESI) 계산치

C₂₀H₂₀N₅O₃ [M+H]⁺: 378, 실측치 378. ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 11.15 (d, J = 5.75 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.62 – 7.60 (m, 1H), 7.21 (t, J = 6.52 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 0.65 (m, 1H), 0.52 (m, 1H), 0.43 (m, 1H), 0.33 (m, 1H).

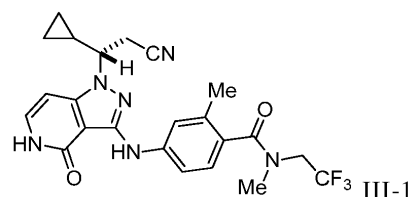
[0983]

[0984]

화합물 III-1

[0985]

(S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,2-디메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드



[0986]

[0987]

자기 교반 막대가 구비된 반응 바이알에 (S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-2-메틸벤조산 I-113 (20 mg, 0.05 mmol), 히드록시벤조트리아졸 (HOBt) (16

mg, 0.1 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 (EDC) (20 mg, 0.1 mmol), 휘니그 염기 (37 μ L, 0.2 mmol), 및 DMF (0.53 mL)를 채웠다. 이 반응 혼합물에, N-메틸-2,2,2-트리플루오로에탄아민 (18 mg, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N,2-디메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드 III-1 (15.3 mg, 0.03 mmol, 61%)을 수득하였다.

LRMS (ESI) 계산치

$C_{23}H_{24}F_3N_6O_2$ [M+H]⁺: 473, 실측치 473. ¹H NMR (DMSO, 500MHz): δ 1H NMR (499 MHz, DMSO): δ 11.12 (d, J = 5.76 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.21 (t, J = 6.54 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.23 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 4.36 (br s, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.46 (m, 1H), 0.65 (m, 1H), 0.52 (m, 1H), 0.43 (m, 1H), 0.33 (m, 1H).

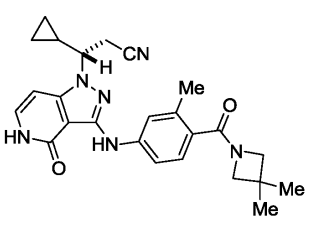
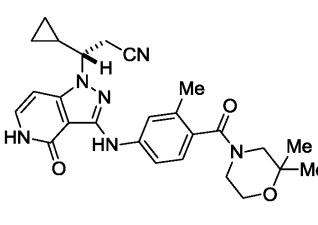
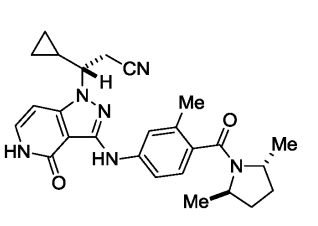
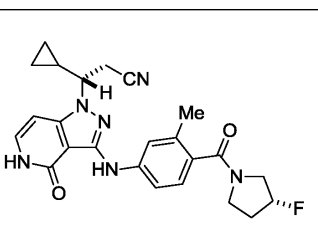
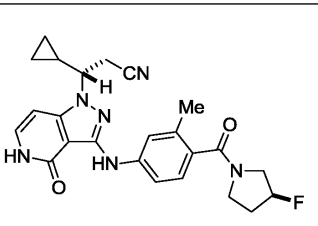
표 15에 중간체 I-113으로 출발하여 화합물 III-1과 유사하게 제조한 실시예를 개시하였다.

<표 15>

실시예	구조	화합물 명칭	LRMS
III-2		(S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-에틸-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{26}F_3N_6O_2$ [M+H] ⁺ : 487, 실측치 487.
III-3		(S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{31}F_3N_7O_2$ [M+H] ⁺ : 530, 실측치 530.
III-4		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(티오모르폴린-4-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{27}N_6O_2S$ [M+H] ⁺ : 463, 실측치 463.
III-5		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(4-메틸피페리딘-1-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{30}N_7O_2$ [M+H] ⁺ : 460, 실측치 460.

III-6		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-((S)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로 [4,3-c] 피리딘-1-일) 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{26}F_3N_6O_2$ [M+H] ⁺ : 499, 실측치 499.
III-7		(S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로 [4,3-c] 피리딘-3-일) 아미노)-N,2-디메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일) 벤즈아미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{27}H_{34}N_7O_2$ [M+H] ⁺ : 488, 실측치 488.
III-8		(S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로 [4,3-c] 피리딘-3-일) 아미노)-N-에틸-N,2-디메틸벤즈아미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{27}N_6O_2$ [M+H] ⁺ : 419, 실측치 419.
III-9		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-(모르폴린-4-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{27}N_6O_3$ [M+H] ⁺ : 447, 실측치 447.
III-10		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((4-(3,3-디메틸피롤리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{31}N_6O_2$ [M+H] ⁺ : 459, 실측치 459.

[0992]

III-11		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((4-(3,3-디메틸아제티딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{25}H_{29}N_6O_2$ [M+H] ⁺ : 445, 실측치 445.
III-12		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((4-(2,2-디메틸모르폴린-4-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{31}N_6O_3$ [M+H] ⁺ : 475, 실측치 475.
III-13		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((4-((2R,5R)-2,5-디메틸피롤리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{31}N_6O_2$ [M+H] ⁺ : 459, 실측치 459.
III-14		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((4-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{26}FN_6O_2$ [M+H] ⁺ : 449, 실측치 449.
III-15		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((4-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{26}FN_6O_2$ [M+H] ⁺ : 449, 실측치 449.

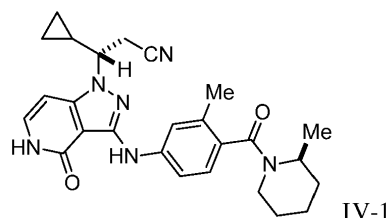
[0993]

[0994]

화합물 IV-1

[0995]

(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-((S)-2-메틸피페리딘-1-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴



[0996]

[0997]

N₂의 분위기 하에 자기 교반 막대가 구비된 오븐 건조된 둥근 바닥 플라스크에 (S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-2-메틸벤조산 I-113 (20 mg, 0.05 mmol), DMF (177 μ L), (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥시드) 헥사플루

오로포스페이트; HATU) (81 mg, 0.2 mmol), 휘니그 염기 (74 uL, 0.4 mmol), 및 (S)-2-메틸피페리딘 (15 mg, 0.2 mmol)을 채웠다. 생성된 반응 혼합물을 12 - 16시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 오일을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 헥산/EtOAc 구배로 용리시키면서 정제하여 (S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-((S)-2-메틸피페리딘-1-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴 IV-1 (14 mg, 0.03 mmol, 60%)을 수득하였다.

LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{31}N_6O_2$ $[M+H]^+$:

459, 실측치 459. 1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 11.09 (d, J = 5.81 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.19 (t, J = 6.59 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.22 - 2.19 (m, 3H), 1.55 - 1.51 (m, 5H), 1.26 - 1.20 (m, 4H), 0.63 (m, 1H), 0.51 (m, 1H), 0.41 (m, 1H), 0.33 (m, 1H).

표 16에 약술된 하기 실시예를 상기 화합물 IV-1에 대해 상기 약술된 일반적 절차를 사용하여 유사하게 제조하였다.

<표 16>

중간체	구조	명칭	MS
IV-2		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-메틸-4-((R)-2-메틸피페리딘-1-카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1-일) 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{31}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 459, 실측치 459.
IV-3		(S)- 3-시클로프로필-3-(3-((4-(4,4-디플루오로 피페리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{31}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 481, 실측치 481.
IV-4		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((4-(4-히드록시-4-메틸 피페리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{31}N_6O_3$ $[M+H]^+$: 475, 실측치 475.
IV-5		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((4-(4-메톡시 피페리딘-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{31}N_6O_3$ $[M+H]^+$: 475, 실측치 475.

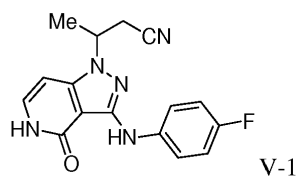
IV-6		(S)-3-시클로프로필-3- (3-((4-(4-(2- 히드록시프로판-2-일) 피페리딘-1-카르보닐)- 3-메틸 페닐)아미노)-4- 옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로 [4,3-c]피리딘- 1-일) 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{28}H_{33}N_6O_3$ [M+H] ⁺ : 503, 실측치 503.
IV-7		(S)-4-((1-(2-시아노-1- 시클로프로필에틸)-4- 옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로 [4,3-c] 피리딘-3-일) 아미노)- N-(3-히드록시-3- 메틸부틸)-N,2- 디메틸벤즈아미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{33}N_6O_3$ [M+H] ⁺ : 477, 실측치 477.
IV-8		(S)-3-((4-(아제판-1- 카르보닐)-3-메틸 페닐)아미노)-4-옥소- 4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3-c]피리딘- 1-일)-3-시클로 프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{31}N_6O_2$ [M+H] ⁺ : 459, 실측치 459.
IV-9		(S)- 3-시클로프로필-3- (3-((4-(3- 플루오로아제티딘-1- 카르보닐)-3-메틸 페닐)아미노)-4-옥소- 4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3-c]피리딘- 1-일) 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{23}H_{24}FN_6O_2$ [M+H] ⁺ : 435, 실측치 435.

[1002]

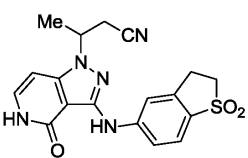
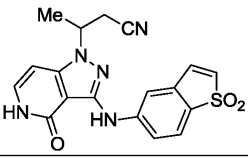
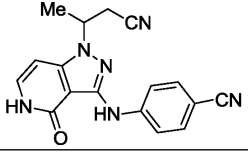
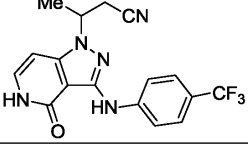
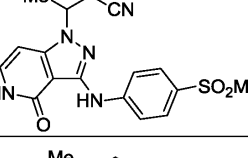
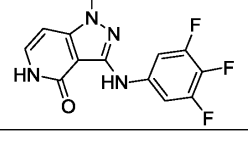
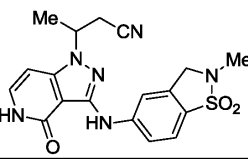
IV-10		(S)-3-(3-((4-(3-메톡시아세틸)-1-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일) 프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{24}H_{27}N_6O_3$ [M+H] ⁺ : 447, 질측치 447.
IV-11		(S)-3-(3-((4-((1R,5S)-8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르보닐)-3-메틸페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{26}H_{29}N_6O_3$ [M+H] ⁺ : 473, 질측치 473.
IV-12		(S)-4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일) 아미노)-N-시클로헥실-N,2-디메틸벤즈아미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{27}H_{33}N_6O_2$ [M+H] ⁺ : 473, 질측치 473.
IV-13		(S)-tert-부틸 (1-(4-((1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3-일)아미노)-2-메틸벤조일) 피페리딘-4-일) (메틸)카르바메이트	LRMS (ESI) 계산치 $C_{31}H_{40}N_7O_4$ [M+H] ⁺ : 574, 질측치 574.

실시예 V-1

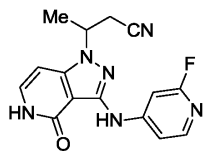
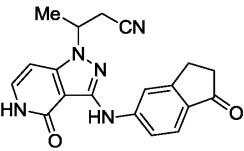
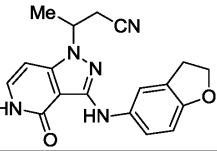
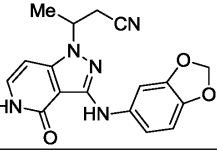
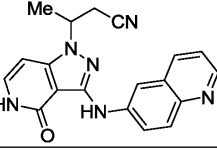
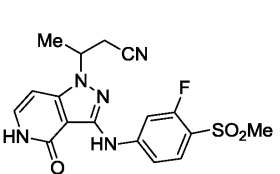
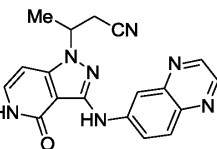
(S 또는 R)-3-(3-((4-플루오로페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴



탈기되고 밀봉된 반응 바이알 중 (R 또는 S)-3-(3-아미노-4-(벤질옥시)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)부탄니트릴 I-108A (30 mg, 0.098 mmol), 1-브로모-4-플루오로-벤젠 (25.5 mg, 0.146 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (22.4 mg, 0.024 mmol), 2-디-tert-부틸포스포노-3,4,5,6-테트라메틸-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐 (28.2 mg, 0.06 mmol), 및 아세트산칼륨 (19 mg, 0.195 mmol)에 이소프로판올 (0.360 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산 0.2 mL를 첨가하였다. 반응물

V-6		(3R 또는 S)-3-{3-[(1,1- 디옥시도-2,3-디히드로-1- 벤조티오펜-5-일) 아미노]- 4-옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3-c]피리딘-1- 일} 부탄니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{18}H_{18}N_5O_3S$ [M+H] ⁺ : 384, 실측치 384.
V-7		(3R 또는 S)-3-{3-[(1,1- 디옥시도-1-벤조티오펜-5- 일)아미노]-4-옥소-4,5- 디히드로-1H-피라졸로[4,3- c]피리딘-1-일} 부탄니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{18}H_{16}N_5O_3S$ [M+H] ⁺ : 382, 실측치 382.
V-8		4-{1-[(1S 또는 R)-2- 시아노-1-메틸에틸]-4-옥소- 4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3-c]피리딘-3- 일} 아미노 벤조니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{17}H_{15}N_6O$ [M+H] ⁺ : 319, 실측치 319.
V-9		(3R 또는 S)-3-(4-옥소-3-{[4- (트리플루오로메틸)페닐]아 미노}-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3-c]피리딘-1- 일} 부탄니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{17}H_{14}F_3N_5O$ [M+H] ⁺ : 362, 실측치 362.
V-10		(3R 또는 S)-3-{3-[[4-(메틸- 술포닐)페닐]아미노]-4- 옥소-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3-c]피리딘-1- 일} 부탄니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{17}H_{18}N_5O_3S$ [M+H] ⁺ : 372, 실측치 372.
V-11		(3R 또는 S)-3-{4-옥소-3- [(3,4,5-트리플루오로페닐) 아미노]-4,5-디히드로-1H- 피라졸로[4,3-c]피리딘-1- 일} 부탄니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{16}H_{12}F_3N_5O$ [M+H] ⁺ : 348, 실측치 348.
V-12		(3R 또는 S)-3-{3-[(2-메틸- 1,1-디옥시도-2,3-디히드로- 1,2-벤즈이소티아졸-5-일) 아미노]-4-옥소-4,5- 디히드로-1H-피라졸로[4,3- c]피리딘-1-일} 부탄니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{19}H_{19}N_6O_3S$ [M+H] ⁺ : 399, 실측치 399.

[1011]

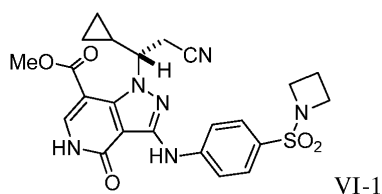
V-13		(3R 또는 S)-3-{3-[(2-플루오로-4-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{15}H_{14}FN_6O$ [M+H] ⁺ : 313, 실측치 313.
V-14		(3R 또는 S)-3-{4-옥소-3-[(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)아미노]-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{19}H_{18}N_5O_2$ [M+H] ⁺ : 348, 실측치 348.
V-15		(3R 또는 S)-3-{3-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-1-일}부탄니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{18}H_{18}N_5O_2$ [M+H] ⁺ : 336, 실측치 336.
V-16		(3R 또는 S)-3-{3-(1,3-벤조디옥솔-5-일아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{17}H_{16}N_5O_3$ [M+H] ⁺ : 338, 실측치 338.
V-17		(3R 또는 S)-3-{4-옥소-3-(퀴놀린-6-일아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{19}H_{17}N_6O$ [M+H] ⁺ : 345, 실측치 345.
V-18		(3R 또는 S)-3-{3-[3-플루오로-4-(메틸술포닐)페닐]아미노}-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{17}H_{17}FN_5O_3S$ [M+H] ⁺ : 390, 실측치 390.
V-19		(3R 또는 S)-3-{4-옥소-3-(퀴녹살린-6-일아미노)-4,5-디히드로-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-1-일} 부탄니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{18}H_{16}N_7O$ [M+H] ⁺ : 346, 실측치 346.

[1012]

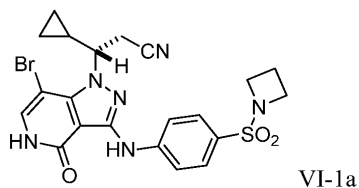
V-20		(3R 또는 S)-3-{3-[(4-클로로페닐)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{16}H_{15}ClN_5O$ $[M+H]^+$: 328, 실측치 328.
V-21		N-tert-부틸-4-({1-[(1S 또는 R)-2-시아노-1-메틸에틸]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일}아미노)벤젠설폰아미드	LRMS (ESI) 계산치 $C_{20}H_{25}N_6O_3S$ $[M+H]^+$: 429, 실측치 429.
V-22		(3R 또는 S)-3-{3-[(2-tert-부틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-5-일)아미노]-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}부탄니트릴	LRMS (ESI) 계산치 $C_{21}H_{25}N_6O_3S$ $[M+H]^+$: 441, 실측치 441.

실시예 VI-1

(S)-메틸 3-((4-(아제티딘-1-일설폰닐)페닐)아미노)-1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-카르복실레이트



단계 1: (S)-3-(3-((4-(아제티딘-1-일설폰닐)페닐)아미노)-7-브로모-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴



아세트니트릴 (2 mL) 중 (S)-3-(3-((4-(아제티딘-1-일설폰닐)페닐)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴 (435 mg, 0.992 mmol)에 NBS (194 mg, 1.091 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. LC-MS는 목적 생성물인 비스-브로민화 생성물의 형성 및 출발 물질을 나타내었다. 반응물을 수성 티오황산나트륨으로 킬링하였다. 20분 동안 교반한 후, 반응물을 EtOAc 및 염수로 희석하였다. 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl 을 사용하여 pH = 6.5로 조정하였다. 유기부를 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 조 혼합물을 플래쉬 칼럼 (실리카 상에 건식 로딩함)에 의해 에틸 아세테이트/DCM으로 용리시키면서 정제하였다. 3개의 분획을 수집하였고, LC-MS는 제2분획이 목적 생성물 (S)-3-(3-((4-(아제티딘-1-일설폰닐)페닐)아미노)-7-브로모-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴임을 나타내었다.

LRMS

(ESI) 계산치 $C_{21}H_{22}BrN_6O_3S$ $[M+H]^+$: 517, 실측치 517. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (br, 1H), 3.60-3.5 (m, 5H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 0.90-0.52 (m, 5H).

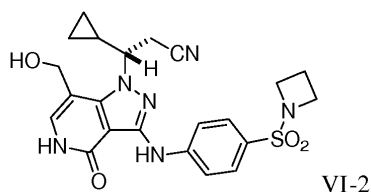
[1021] 단계 2: (S)-메틸 3-((4-(아제티딘-1-일술폰닐)페닐)아미노)-1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-카르복실레이트

[1022] DMSO (2 mL) 중 (S)-3-(3-((4-(아제티딘-1-일술폰닐)페닐)아미노)-7-브로모-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴 (120 mg, 0.232 mmol), PdCl₂(dppf) (26 mg, 0.035 mmol), 메탄올 (2 mL)을 함유하는 반응 혼합물을 CO (25 psi) 하에 두고, 70°C로 22시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC를 사용하면서 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1023] LRMS (ESI) 계산치 C₂₃H₂₅N₆O₅S [M+H]⁺: 497, 실측치 497. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.00 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.51 (br, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.42-3.20 (m, 6H), 2.04 (m, 2H), 0.72-0.42 (m, 5H).

[1024] 실시예 VI-2

[1025] (S)-3-(3-((4-(아제티딘-1-일술폰닐)페닐)아미노)-7-(히드록시메틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴

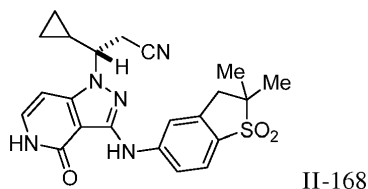


[1027] THF (2 mL) 중 (S)-메틸 3-((4-(아제티딘-1-일술폰닐)페닐)아미노)-1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-카르복실레이트 (25 mg, 0.050 mmol)에 LiBH₄ (0.076 mL, 0.151 mmol)를 첨가하였다. 형성된 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC를 사용하면서 정제하여 목적 생성물 (S)-3-(3-((4-(아제티딘-1-일술폰닐)페닐)아미노)-7-(히드록시메틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴을 수득하였다.

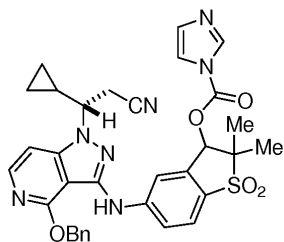
[1028] LRMS (ESI) 계산치 C₂₂H₂₅N₆O₄S [M+H]⁺: 469, 실측치 469. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.88 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.38 (br, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.60-3.20 (m, 7H), 1.84 (m, 2H), 0.72-0.42 (m, 5H).

[1029] 실시예 II-168

[1030] (S)-메틸 3-((4-(아제티딘-1-일술폰닐)페닐)아미노)-1-(2-시아노-1-시클로프로필에틸)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-카르복실레이트



[1031] 단계 1: 5-((4-(벤질옥시)-1-((S)-2-시아노-1-시클로프로필에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-2,2-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-3-일 1H-이미다졸-1-카르복실레이트



II-168a

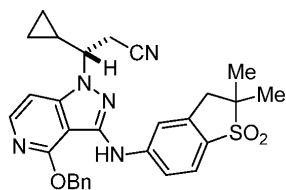
[1033]

[1034]

25 mL 둥근 바닥 플라스크에 (3S)-3-(4-(벤질옥시)-3-((3-히드록시-2,2-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴 (100 mg, 0.18 mmol)의 용액을 넣고, 4-디메틸아미노피리딘 (5 mg, 0.04 mmol), 디(1H-이미다졸-1-일) 메탄 티온 (48 mg, 0.27 mmol) 및 DCM (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수 (포화, 2 x 20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 EtOAc/석유 에테르 (1/5)로 용리시키면서 정제하여 0-(5-((4-(벤질옥시)-1-((R)-2-시아노-1-시클로프로필에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-2,2-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-3-일)1H-이미다졸-1-카르보티오에이트를 수득하였다. MS (ESI) 계산치 C₃₃H₃₁N₇O₄S₂ [M+H]⁺: 654, 실측치 654.

[1035]

단계 2: (S)-3-(4-(벤질옥시)-3-((2,2-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴



II-168b

[1036]

[1037]

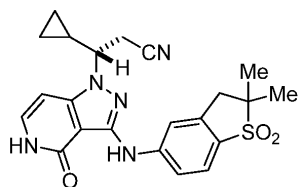
25 mL 둥근 바닥 플라스크에 톨루엔 (10 mL) 중 0-(5-((4-(벤질옥시)-1-((R)-2-시아노-1-시클로프로필에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아미노)-2,2-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-3-일)1H-이미다졸-1-카르보티오에이트 (97 mg, 0.15 mmol), 디부틸(헨틸)스탄난 (85 mg, 0.29 mmol), 2,2'-아조비스이소부티로니트릴 (24 mg, 0.14 mmol)의 용액을 넣었다. 혼합물을 질소로 3회 탈기하고, 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 EtOAc/석유 에테르 (1/5)로 용리시키면서 정제하여 (S)-3-(4-(벤질옥시)-3-((2,2-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴을 수득하였다.

[1038]

MS (ESI) 계산치 C₂₉H₂₉N₅O₅S [M+H]⁺: 528, 실측치 528.

[1039]

단계 3: (S)-3-시클로프로필-3-(3-((2,2-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴



II-168

[1040]

[1041]

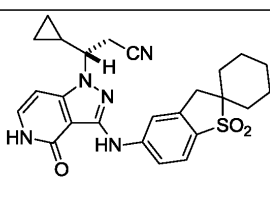
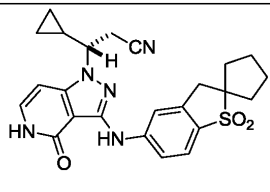
50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 수소 (1.5 atm) 하에 MeOH (15 mL) 중 (S)-3-(4-(벤질옥시)-3-((2,2-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴 (50 mg, 0.09 mmol), 탄소 상 흡윤 팔라듐 (30 mg, 10%)의 혼합물을 넣었다. 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 (S)-3-시클로프로필-3-(3-

((2,2-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴을 수득하였다.

MS (ESI) 계산치

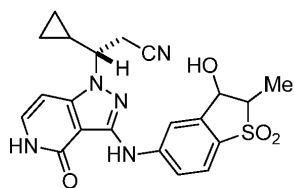
$C_{22}H_{23}N_5O_5S$ [M + H]⁺: 438, 실측치 438; 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.25-4.23(m, 1H), 3.39-3.31 (m, 4H), 1.47-1.46 (m, 1H), 1.36 (s, 6H), 0.69-0.31 (m, 4H).

표 18에 약술된 하기 실시예를 상기 화합물 II-168에 대해 상기 약술된 일반적 절차를 사용하여 유사하게 제조하였다.

실시예	구조	화합물 명칭	MS
II-167		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((1,1-디옥시도-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로헥산]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일) 프로판니트릴	(ESI) 계산치 $C_{25}H_{27}N_5O_5S$ [M+H] ⁺ : 478, 실측치 478
II-166		(S)-3-시클로프로필-3-(3-((1,1-디옥시도-3H-스피로[벤조[b]티오펜-2,1'-시클로펜탄]-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴	(ESI) 계산치 $C_{25}H_{27}N_5O_5S$ [M+H] ⁺ : 478, 실측치 478

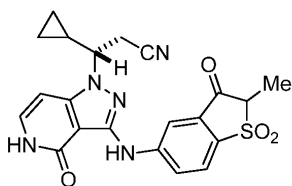
실시예 II-169, II-170, II-171, 및 II-172

(S)-3-시클로프로필-3-(3-(((2R,3S; 2R,3R; 2S,3S; 및 2S,3R)-2,3-디메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴



II-169, II-170, II-171, 및 II-172

단계 1: (3S)-3-시클로프로필-3-(3-((2-메틸-1,1-디옥시도-3-옥소-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴



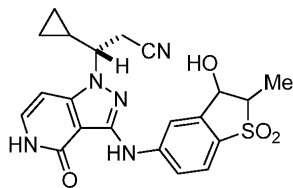
II-169a

2-프로판올 (30 mL) 중 5-브로모-2-메틸벤조[b]티오펜-3(2H)-온 1,1-디옥시드 (0.17 g, 0.62 mmol), (S)-3-(3-아미노-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-3-시클로프로필프로판니트릴 (0.10 g, 0.41 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)-클로로포름 부가물 (43 mg, 0.04 mmol), 2-디-tert-부틸포스포노-

2',4',6'-트라이소프로필비페닐 (35 mg, 0.08 mmol), 아세트산칼륨 (81 mg, 0.82 mmol)을 질소로 3회 탈기하고, 질소 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 킨칭하고, 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (1 x 20 mL) 및 염수 (1 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 EtOAc/헥사 에테르 (3/1)로 용리시키면서 정제하여 (3S)-3-시클로프로필-3-(3-((2-메틸-1,1-디옥시도-3-옥소-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴을 수득하였다.

MS (ESI) 계산치 C₂₁H₁₉N₅O₄S [M + 1]⁺ 438, 실측치 438.

단계 2: (S)-3-시클로프로필-3-(3-(((2R,3S; 2R,3R; 2S,3S; 및 2S,3R)-3-히드록시-2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조 [b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴



II-169, II-170, II-171, 및 II-172

수소화붕소나트륨 (47 mg, 1.23 mmol)을 MeOH (20 mL) 중 (3S)-3-시클로프로필-3-(3-((2-메틸-1,1-디옥시도-3-옥소-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴 (0.18 g, 0.41 mmol)의 교반 용액에 주위 온도에서 조금씩 첨가하고, 30분 동안 주위 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 킨칭하고, 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (1 x 20 mL) 및 염수 (1 x 20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬-정제용-HPLC에 의해 정제하였다. 조건: 칼럼 엑스브리지 C18, 19*150 mm; 검출기 UV; 파장 254/220 nm; 이동상 및 구배 상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ 함유 물; 상 B: ACN. 구배 시간: 0~12분. B%: 22%~37%. 트랜스 (S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-히드록시-2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴은 5.63분에 수득되었고, 시스 (S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-히드록시-2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴은 6.25분에 수득되었다. 트랜스 (S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-히드록시-2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴을 키랄-정제용-HPLC에 의해 하기 조건 하에 정제하였다: 칼럼, 키랄팩 IBO, 46*25 cm, 5 μm; 이동상: Hex: 에탄올 = 50:50; 검출기, UV 254 nm. 7.5분에 1-((S)-1-시클로프로필프로필)-3-(((2R,3S 또는 2S,3R)-3-히드록시-2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4(5H)-온 10 mg (5%);

MS (ESI) 계산치 C₂₁H₂₁N₅O₄S [M + 1]⁺: 440, 실측치 440; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.16 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 3H), 1.47-1.43 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.67-0.64 (m, 1H), 0.57-0.53 (m, 1H), 0.46-0.42 (m, 1H), 0.36-0.32 (m, 1H);

및 15.5분에 (S)-3-시클로프로필-3-(3-(((2S,3R, 또는 2R,3S)-3-히드록시-2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판나이트릴:

MS(ESI) 계산치 $C_{21}H_{21}N_5O_4S$ $[M+1]^+$: 440, 실측치 440; 1H NMR(400 MHz,DMSO-*d*6) δ 11.16 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.36-3.27 (m, 3H), 1.47-1.43 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.67-0.65 (m, 1H), 0.55-0.53 (m, 1H), 0.45-0.42 (m, 1H), 0.35-0.32 (m, 1H).

[1057]

시스 (S)-3-시클로프로필-3-(3-((3-히드록시-2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴을 키랄-정제용-HPLC에 의해 하기 조건 하에 정제하였다: 칼럼, 키랄팩 IBO, 46*25 cm, 5 μ m; 이동상: Hex: 에탄올 = 50:50; 검출기, UV 254 nm. (S)-3-시클로프로필-3-(3-((2S,3S, 또는 2R,3R)-3-히드록시-2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴은 7분에 수득되었고:

[1058]

MS(ESI) 계산치 $C_{21}H_{21}N_5O_4S$ $[M+1]^+$: 440, 실측치 440; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.16 (brs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.37-3.28 (m, 2H), 1.47-1.45 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.69-0.66 (m, 1H), 0.57-0.54 (m, 1H), 0.46-0.43 (m, 1H), 0.36-0.33 (m, 1H);

[1059]

(S)-3-시클로프로필-3-(3-((2R,3R, 또는 2S,3S)-3-히드록시-2-메틸-1,1-디옥시도-2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)아미노)-4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)프로판니트릴은 17분에 수득되었다:

[1060]

MS(ESI) 계산치 $C_{21}H_{21}N_5O_4S$ $[M+1]^+$: 440, 실측치 440; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.16 (brs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.38-3.24 (m, 2H), 1.47-1.45 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.69-0.66 (m, 1H), 0.57-0.54 (m, 1H), 0.46-0.43 (m, 1H), 0.36-0.33 (m, 1H).

[1061]

생물학적 검정

[1062]

Jak 생화학적 HTRF 검정 프로토콜

[1063]

JAK1, JAK2, JAK3 및 Tyk2의 활성을 억제하기 위한 화합물의 능력을 HTRF 포맷 생화학적 검정에서 각각의 효소 (인비트로젠(Invitrogen) JAK1 #M4290, JAK2 #M4290, JAK3 #M4290, Tyk2 #M4290)에 대한 재조합 정제된 GST-태그부착된 촉매 도메인을 사용하여 측정하였다. 반응은 공통 펩티드 기질인 LCB-EQDEPEGDYFEWLW-NH₂ (자체 제작)를 사용하였다. 기초적 검정 프로토콜은 다음과 같다: 먼저, DMSO 중 희석된 화합물 250 nL를 랩사이트 에코(Labcyte Echo) 555 음향 분배기를 사용하여 건조 384-웰 블랙 플레이트 (그라이너(Greiner) #781076)의 웰에 분배하였다. 후속 시약 첨가는 애질런트 브라보(Agilent Bravo)를 사용하였다. 이어서, 1X 검정 완충제 (인비트로젠 키나제 완충제 # PV3189, 2 mM DTT, 0.05% BSA) 중 1.11X 효소 및 1.11X 기질 18 μ L를 웰에 첨가하고, 진탕한 다음, 실온에서 30분 동안 예비인큐베이션하여 화합물 결합이 평형이 되도록 하였다. 평형 후에, 1X 검정 완충제 중 10X ATP 2 μ L를 첨가하여 키나제 반응을 개시하고, 플레이트를 진탕한 다음, 실온에서 120분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 종료 시에, 2X 정지 완충제 (스트렙타비딘-다일라이트(Dylight) 650 (써모(Thermo) #84547B/100mL), Eu-태그부착된 pY20 항체 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer) #AD0067), EDTA, HEPES 및 트리톤(Triton)) 20 μ L를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 플레이트를 진탕하고, 원심분리한 다음, 실온에서 60분 인큐베이션하고, 이어서 퍼킨 엘머 엔비전(Perkin Elmer Envision) (λ_{ex} = 337 nm, λ_{em} = 665 및 615 nm, TRF 지연 시간 = 20 μ s) 상에서 판독하였다. HTRF 신호 = 10,000 * 665 nm 판독값 / 615 nm 판독값. 처리되지 않은 대조군에 대한 정규화 후에, 각각의 화합물 농도에서의 HTRF 신호의 퍼센트 억제를 계산하였다. 퍼센트 억제 대 화합물 농도의 로그의 플롯을 4-파라미터 용량 반응 방정식으로 피팅하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[1064]

[1065] 최종 반응 조건은 다음과 같았다:

효소	[E] (nM)	[S] (μ M)	[ATP] (μ M)	[Eu-pY20] (nM)	[SA-다일라이트] (nM)
JAK1	1.405	0.75	31.8	9	312.5
JAK2	0.052	0.75	8.5	9	312.5
JAK3	0.031	0.75	2.9	9	312.5
Tyk2	2.612	0.75	6.9	9	312.5

[1066]

[1067] 시험된 화합물 농도는 1496, 499, 175, 49.9, 18.7, 6.2, 2.1, 0.75, 0.24, 0.075, 및 0.0125 nM이었으며, 이는 1.25% 잔류 DMSO를 함유하였다.

[1068]

생물학적 데이터

[1069]

상기 기재된 바와 같이 본 발명의 예를 JAK1 및 JAK2 시험관내 결합 검정으로 평가하였다. 하기 표에 본 발명에 대해 개시된 JAK1 IC₅₀ 값 및 JAK2 IC₅₀ 값을 표로 나타내었다.

실시예	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
II-1	3.09	3.46
II-2	25.17	33
II-3	0.23	0.51
II-4	10.43	25.79
II-5	6.86	9.85
II-6	20.36	52.2
II-7	0.14	0.28
II-8	4.67	11.17
II-9	18.53	4.54
II-10	6.86	23.08
II-11	64.92	16.92
II-12	75.14	178.9
II-13	4.42	4.51
II-14	5.91	16.68
II-15	10.03	4.95
II-16	10.41	13.29
II-17	0.35	2.2
II-18	0.17	0.66
II-19	0.08	0.44
II-20	0.12	0.68
II-21	0.12	0.33
II-22	0.10	0.72
II-23	0.04	0.28
II-24	0.35	1.96
II-25	0.78	4.92
II-26	0.19	0.93
II-27	3.39	13.63
II-28	0.05	0.70
II-29	1.47	9.90
II-30	0.26	1.39
II-31	0.37	1.86
II-32	0.99	4.30
II-33	0.11	1.32

[1070]

II-34	0.92	2.61
II-35	1.12	5.57
II-36	0.37	3.59
II-37	0.12	0.42
II-38	0.11	0.31
II-39	0.14	0.34
II-40	0.18	0.59
II-41	0.22	0.65
II-42	0.12	0.29
II-43	0.27	0.30
II-44	0.13	0.38
II-45	0.10	0.40
II-46	0.17	0.30
II-47	0.15	0.32
II-48	0.95	0.83
II-49	0.57	1.32
II-50	0.08	0.40
II-51	0.08	0.55
II-52	0.12	0.73
II-53	0.62	1.07
II-54	2.75	3.49
II-55	0.40	0.67
II-56	0.36	0.72
II-57	0.57	1.22
II-58	0.34	0.81
II-59	0.69	1.14
II-60	0.49	0.97
II-61	0.61	0.73
II-62	1.28	2.70
II-63	1.15	2.80
II-64	0.32	0.38
II-65	0.34	0.52
II-66	0.40	0.51
II-67	0.20	0.54
II-68	0.34	0.72
II-69	1.03	2.18

[1071]

II-70	0.46	1.05
II-71	0.25	0.50
II-72	0.50	1.90
II-73	0.33	0.79
II-74	0.26	0.33
II-75	0.46	0.91
II-76	0.22	0.39
II-77	0.27	0.49
II-78	0.64	1.24
II-79	0.62	1.30
II-80	0.61	0.84
II-81	0.42	0.46
II-82	0.66	1.22
II-83	1.86	1.91
II-84	0.57	0.94
II-85	0.46	1.17
II-86	0.15	0.30
II-87	0.31	0.36
II-88	0.40	1.33
II-89	0.29	0.80
II-90	0.18	0.62
II-91	0.50	1.07
II-92	0.07	0.18
II-93	0.48	1.96
II-94	0.13	0.67
II-95	0.39	0.80
II-96	0.14	0.21
II-97	0.20	0.50
II-98	0.31	0.64
II-99	0.29	0.83
II-100	0.29	0.84
II-101	0.22	0.70
II-102	0.31	0.84
II-103	0.09	0.23
II-104	0.46	0.73
II-105	0.32	0.43

[1072]

II-106	0.19	0.45
II-107	0.40	0.72
II-108	0.20	0.23
II-109	0.16	0.19
II-110	0.12	0.31
II-111	0.20	0.46
II-112	0.11	0.28
II-113	0.16	0.27
II-114	0.15	0.61
II-115	0.24	1.00
II-116	0.07	0.54
II-117	1.50	3.64
II-118	0.33	0.44
II-119	4.33	10.02
II-120	0.98	1.59
II-121	0.10	0.14
II-122	0.19	0.57
II-123	1.04	5.31
II-124	0.12	2.47
II-125	0.28	4.52
II-126	0.08	1.22
II-127	0.70	3.57
II-128	0.16	1.93
II-129	0.10	1.49
II-130	0.24	2.71
II-131	0.19	2.19
II-132	0.10	0.24
II-133	0.41	0.52
II-134	0.13	2.92
II-135	0.14	2.34
II-136	0.12	1.53
II-137	0.29	2.95
II-138	0.29	3.01
II-139	0.40	3.80
II-140	0.22	0.63
II-141	0.35	0.25

[1073]

II-142	0.40	0.27
II-143	0.46	0.25
II-144	0.43	0.35
II-145	1.82	1.82
II-146	0.43	0.58
II-147	0.06	1.04
II-148	0.07	0.34
II-149	0.07	0.19
II-150	0.22	2.07
II-151	0.16	0.74
II-152	5.50	2.73
II-153	1.04	1.00
II-154	0.41	1.03
II-155	0.32	0.62
II-156	0.10	0.89
II-157	0.11	0.60
II-158	0.59	1.42
II-159	0.17	0.50
II-160	0.61	0.65
II-161	0.12	0.21
II-162	0.17	0.16
II-163	0.14	0.26
II-164	1.31	2.65
II-165	0.31	0.65
II-166	0.13	0.41
II-167	0.13	0.47
II-168	0.10	0.37
II-169	0.83	2.81
II-170	0.19	0.42
II-171	0.26	2.02
II-172	0.27	0.82
II-173	0.09	0.53
II-174	0.68	0.46
II-175	0.51	1.10
II-176	1.13	0.59
II-177	0.07	0.18

[1074]

II-178	0.35	0.71
II-179	0.40	1.24
II-180	0.64	0.55
II-181	0.40	0.37
II-182	0.62	0.58
II-183	0.39	0.46
II-184	0.25	0.48
II-185	2.56	4.03
II-186	2.05	1.92
II-187	0.45	1.33
II-188	0.82	1.30
II-189	0.72	1.15
II-190	0.88	1.48
II-191	0.34	2.44
II-192	0.20	1.38
II-193	0.43	3.83
II-194	0.43	3.16
II-195	0.55	1.03
II-196	0.55	0.96
II-197	2.95	3.32
II-198	3.62	10.01
II-199	0.10	0.10
II-200	0.07	0.06
II-201	0.29	0.34
II-202	1.17	0.94
II-203	0.30	0.72
II-204	0.13	0.41
II-205	0.55	0.44
II-206	0.20	0.33
II-207	0.11	0.21
II-208	1.55	1.71
II-209	0.72	0.77
III-1	0.38	0.93
III-2	0.46	0.81
III-3	2.21	2.52
III-4	0.37	0.51

[1075]

III-5	1.23	1.20
III-6	0.75	0.73
III-7	2.37	2.72
III-8	0.49	0.88
III-9	0.45	0.61
III-10	0.95	0.62
III-11	0.61	0.79
III-12	0.79	0.62
III-13	0.81	0.52
III-14	0.61	0.81
III-15	0.47	0.86
IV-1	0.45	0.39
IV-2	0.60	0.59
IV-3	0.52	0.71
IV-4	0.68	0.88
IV-5	0.58	0.70
IV-6	0.28	0.53
IV-7	0.82	2.24
IV-8	0.48	0.53
IV-9	0.23	1.10
IV-10	0.20	1.07
IV-11	0.54	0.52
IV-12	1.05	1.07
IV-13	0.91	0.64
V-1	7.89	35.60
V-2	2.67	8.30
V-3	1.50	5.87
V-4	0.94	6.06
V-5	1.42	3.93
V-6	1.60	9.69
V-7	4.03	28.14
V-8	5.49	24.25
V-9	7.38	41.99
V-10	4.05	14.84
V-11	49.63	168.7
V-12	0.88	8.53

V-13	20.75	106.1
V-14	6.99	27.86
V-15	6.55	24.16
V-16	15.82	50.25
V-17	1.99	23.82
V-18	14.46	32.48
V-19	18.14	76.08
V-20	6.07	39.73
V-21	2.99	4.97
V-22	1.75	3.30
V-23	0.21	2.52
VI-1	11.42	15.29
VI-2	3.91	3.22