



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0060904  
(43) 공개일자 2011년06월08일

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7006720

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년09월22일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년03월23일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/057778

(87) 국제공개번호 WO 2010/036632

국제공개일자 2010년04월01일

(30) 우선권주장

61/100,401 2008년09월26일 미국(US)

(71) 출원인

베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

(72) 발명자

쿡 브라이언 니콜라스

미국 코네티컷주 06877-0368 리쥬필드 피.오. 박스 368 리쥬베리 로드 900 베링거 인겔하임 파마슈티칼즈, 인코포레이티드

디살보 대런

미국 코네티컷주 06877-0368 리쥬필드 피.오. 박스 368 리쥬베리 로드 900 베링거 인겔하임 파마슈티칼즈, 인코포레이티드

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

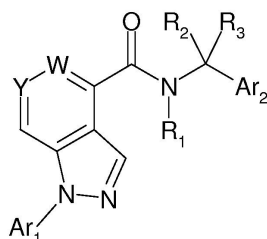
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) C C R 1 수용체 길항제로서의 아자인다졸 화합물

(57) 요약

본 발명에는 CCR1의 활성을 통해 매개되거나 지속되는, 자가면역 질환, 예를 들어, 류마티스성 관절염 및 다발성 경화증을 포함하는 각종 질환 및 장애를 치료하는데 유용한 화학식 I의 화합물이 기재된다. 이들의 제조방법 및 사용 방법도 또한 기재된다.

화학식 I



(72) 발명자

**팬드릭 다니엘 로버트**

미국 코네티컷주 06877-0368 리취필드 피.오. 박스  
368 리취베리 로드 900 베링거 인겔하임 파마슈티  
칼즈, 인코포레이티드

**하켄 크리스찬**

미국 코네티컷주 06877-0368 리취필드 피.오. 박스  
368 리취베리 로드 900 베링거 인겔하임 파마슈티  
칼즈, 인코포레이티드

**쿠즈미치 다니엘**

미국 코네티컷주 06877-0368 리취필드 피.오. 박스  
368 리취베리 로드 900 베링거 인겔하임 파마슈티  
칼즈, 인코포레이티드

**리 토마스 와이-호**

미국 코네티컷주 06877-0368 리취필드 피.오. 박스  
368 리취베리 로드 900 베링거 인겔하임 파마슈티  
칼즈, 인코포레이티드

**류 평룡**

미국 코네티컷주 06877-0368 리취필드 피.오. 박스  
368 리취베리 로드 900 베링거 인겔하임 파마슈티  
칼즈, 인코포레이티드

**로드 존**

미국 코네티컷주 06877-0368 리취필드 피.오. 박스  
368 리취베리 로드 900 베링거 인겔하임 파마슈티  
칼즈, 인코포레이티드

**마오 찬**

미국 코네티컷주 06877-0368 리취필드 피.오. 박스  
368 리취베리 로드 900 베링거 인겔하임 파마슈티  
칼즈, 인코포레이티드

**노이 요헨**

독일 데-55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라세  
173 베링거 인겔하임 게엠베하 체데 파텐즈

**로텐부쉬 브라이언 크리스토퍼**

미국 코네티컷주 06877-0368 리취필드 피.오. 박스  
368 리취베리 로드 900 베링거 인겔하임 파마슈티  
칼즈, 인코포레이티드

**라자비 호세인**

미국 코네티컷주 06877-0368 리취필드 피.오. 박스  
368 리취베리 로드 900 베링거 인겔하임 파마슈티  
칼즈, 인코포레이티드

**리브스 조나단 티모시**

미국 코네티컷주 06877-0368 리취필드 피.오. 박스  
368 리취베리 로드 900 베링거 인겔하임 파마슈티  
칼즈, 인코포레이티드

**쑹 진화 제이.**

미국 코네티컷주 06877-0368 리취필드 피.오. 박스  
368 리취베리 로드 900 베링거 인겔하임 파마슈티  
칼즈, 인코포레이티드

**스위나머 앨런 데이비드**

미국 코네티컷주 06877-0368 리취필드 피.오. 박스  
368 리취베리 로드 900 베링거 인겔하임 파마슈티  
칼즈, 인코포레이티드

**탄 주린**

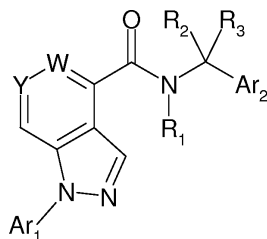
미국 코네티컷주 06877-0368 리취필드 피.오. 박스  
368 리취베리 로드 900 베링거 인겔하임 파마슈티  
칼즈, 인코포레이티드

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

W는 탄소이고 Y는 질소이거나, W는 질소이고 Y는 탄소이고;

Ar<sub>1</sub>은 카보사이클, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 이들은 각각 1 내지 3개의 R<sub>a</sub>로 임의로 치환되고;

Ar<sub>2</sub>는 카보사이클, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 이들은 각각 1 내지 3개의 R<sub>b</sub>로 임의로 치환되고;

R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 알콕시C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 각각 독립적으로, 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 알케닐이고, 여기서, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 알케닐은 임의로 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되거나, 시아노; C<sub>1-6</sub> 알콕시; 하이드록실; -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 알킬; -C(O)N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>); -N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>); 및 임의로 옥소로 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환되고;

R<sub>a</sub>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알킬티오, C<sub>1-6</sub> 알킬설폰, C<sub>1-6</sub> 알콕시카보닐, 아미노, 모노- 또는 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬아미노, C<sub>1-6</sub> 알킬아미노카보닐, C<sub>1-6</sub> 아실, C<sub>1-6</sub> 아실아미노, C<sub>1-6</sub> 디알킬아미노카보닐, 하이드록실, 할로젠, 시아노, 니트로, 옥소, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>-NH-, R<sub>4</sub>-NH-S(O)<sub>m</sub>-, 아릴 또는 카복실이고;

R<sub>b</sub>는 하이드록실, 카복실, 할로젠, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>알킬, 니트로, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub>알킬C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>-NR<sub>e</sub>-, R<sub>4</sub>-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, -NR<sub>f</sub>-C(O)-R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, R<sub>b</sub>는 각각, 가능한 경우 임의로 할로겐화되거나, 1 내지 3개의 C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록실, C<sub>1-6</sub> 아실, C<sub>1-6</sub> 알콕시카보닐, C<sub>1-6</sub> 알킬-S(O)<sub>m</sub>-, 아릴 또는 카복실로 치환되고;

R<sub>c</sub> 및 R<sub>d</sub>는 각각 독립적으로, 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 아실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, 시아노-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알킬설폰, C<sub>1-6</sub> 알콕시카보닐C<sub>0-3</sub>알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>이고;

R<sub>e</sub> 및 R<sub>f</sub>는 각각 독립적으로, 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, 모노- 또는 디C<sub>1-6</sub>알킬아미노C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 아실이고;

R<sub>4</sub>는 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 헤테로사이클릴(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>, 모노- 또는 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 모노- 또는 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>N(R<sub>e</sub>)-, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들은 각각 1 내지 3개의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬,

C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 카복실, -C(O)NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>, 아미노, 모노- 또는 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, C<sub>1-6</sub> 알콕시 카보닐 또는 C<sub>1-6</sub> 아실아미노로 임의로 치환되고;

n 및 x는 각각 독립적으로 0 내지 3이고;

m은 각각 독립적으로 0 내지 2이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>이 각각 독립적으로, 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 알케닐이고, 여기서, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 알케닐은 임의로 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되거나, 하이드록실, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 알킬, -C(O)N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>), -N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>) 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환되고;

R<sub>c</sub> 및 R<sub>d</sub>가 각각 독립적으로, 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 아실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알킬설포닐, C<sub>1-6</sub> 알콕시카보닐C<sub>0-3</sub>알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>인, 화합물.

## 청구항 3

제2항에 있어서,

W가 탄소이고 Y가 질소이고;

Ar<sub>1</sub>이 페닐, 사이클로헥실 또는 테트라하이드로피라닐이고, 이들은 각각 1 내지 3개의 R<sub>a</sub>로 임의로 치환되고;

Ar<sub>2</sub>가 페닐, 피리딜, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티오펜, 티아졸릴, 사이클로헥실, 피페리딘, 모르폴리닐 또는 피페라지닐이고, 이들은 각각 1 내지 3개의 R<sub>b</sub>로 임의로 치환되고;

R<sub>1</sub>이 수소이고;

R<sub>2</sub>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 알케닐이고, 여기서, 상기 C<sub>1-6</sub>알킬 또는 알케닐은 임의로 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되거나, 하이드록실, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>알킬, -C(O)N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>), -N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>), 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 피페리딘으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환되고;

R<sub>3</sub>이 수소이고;

R<sub>a</sub>가 C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, 메틸설포닐, 모노- 또는 디-C<sub>1-3</sub> 알킬아미노, C<sub>1-3</sub> 아실, C<sub>1-3</sub> 아실아미노, C<sub>1-3</sub> 디알킬아미노카보닐, 할로젠, 시아노 또는 니트로이고;

R<sub>b</sub>가 하이드록실, 카복실, 할로젠, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>알킬, 니트로, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알킬C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>e</sub>R<sub>d</sub>, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>-NR<sub>e</sub>-, R<sub>4</sub>-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, -NR<sub>f</sub>-C(O)-R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>e</sub>R<sub>d</sub>, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, R<sub>b</sub>는 각각, 가능한 경우 임의로 할로젠화되거나, 1 내지 3개의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 아실, C<sub>1-6</sub> 알콕시카보닐, C<sub>1-6</sub> 알킬-S(O)<sub>m</sub>-, 아릴 또는 카복실로 치환되고;

R<sub>c</sub> 및 R<sub>d</sub>가 각각 독립적으로, 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 아실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알킬설포닐, C<sub>1-6</sub> 알콕시카보닐C<sub>0-3</sub>알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>이고;

R<sub>e</sub> 및 R<sub>f</sub>가 각각 독립적으로, 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시C<sub>1-6</sub>알킬, 모노- 또는 디C<sub>1-6</sub>알킬아미노C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 아실이고;

R<sub>4</sub>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 헤테로사이클릴(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>, 모노- 또는 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 모노- 또는 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>N(C<sub>1-6</sub>알킬)-, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들은 각각 1 내지 2개의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-6</sub>사이클

로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 카복실, -C(O)NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>, 아미노, 모노- 또는 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, C<sub>1-6</sub> 알콕시카보닐 또는 C<sub>1-6</sub> 아실아미노로 임의로 치환되는, 화합물.

#### 청구항 4

제3항에 있어서,

Ar<sub>1</sub>이 1 내지 2개의 R<sub>a</sub>로 치환된 페닐이고;

Ar<sub>2</sub>가 페닐, 피리딜, 피라졸릴, 티오펜릴, 티아졸릴, 사이클로헥실 또는 피페리디닐이고, 이들은 각각 1 내지 2 개의 R<sub>b</sub>로 임의로 치환되고;

R<sub>2</sub>가 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, 또는 -CF<sub>3</sub>이고, 여기서, 상기 C<sub>1-3</sub>알킬은 하이드록실, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>알킬, -C(O)N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>), -N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>) 및 모르폴리닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

R<sub>a</sub>가 모노- 또는 디-C<sub>1-3</sub> 알킬아미노, 할로젠 또는 니트로이고;

R<sub>b</sub>가 하이드록실, 카복실, -F, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -CN, -SO<sub>3</sub>H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>알킬, -NR<sub>e</sub>R<sub>d</sub>, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>e</sub>-, R<sub>4</sub>-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, -NR<sub>f</sub>-C(O)-R<sub>e</sub>, -C(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 모르폴리닐 또는 테트라졸릴이고;

R<sub>c</sub> 및 R<sub>d</sub>가 각각 독립적으로, 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 아실 또는 C<sub>1-6</sub> 알콕시카보닐C<sub>0-3</sub>알킬이고;

R<sub>e</sub> 및 R<sub>f</sub>가 각각 독립적으로, 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시C<sub>1-3</sub>알킬 또는 모노- 또는 디C<sub>1-3</sub>알킬아미노C<sub>1-3</sub>알킬이고;

R<sub>4</sub>가 수소, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)- 또는 헤테로사이클릴(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>이고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴은 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐 및 1,1-디옥소-피하이드로-1,2-티아진-2-일로로부터 선택되고, R<sub>4</sub>는 각각 -OCH<sub>3</sub>, 하이드록실, 옥소, 카복실, -C(O)NH<sub>2</sub>, 아미노, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 C<sub>1-2</sub> 알콕시카보닐로 임의로 치환되는, 화합물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,

R<sub>2</sub>가 수소, C<sub>1</sub> 알킬, C<sub>2</sub> 알킬, C<sub>3</sub> 알킬, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> 또는 -CF<sub>3</sub>이고, 여기서, 상기 C<sub>1</sub> 알킬, C<sub>2</sub> 알킬, 또는 C<sub>3</sub> 알킬은 하이드록실 및 -CO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

R<sub>a</sub>가 -F 또는 -Cl이고;

R<sub>b</sub>가 하이드록실, -F, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -CN, -SO<sub>3</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>알킬, -NR<sub>e</sub>R<sub>d</sub>, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>-, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>e</sub>-, R<sub>4</sub>-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, -C(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 모르폴리닐 또는 테트라졸릴이고;

R<sub>c</sub> 및 R<sub>d</sub>가 각각 독립적으로, 수소, CH<sub>3</sub> 또는 CH<sub>3</sub>C(O)-이고;

R<sub>e</sub> 및 R<sub>f</sub>가 각각 독립적으로, 수소, -CH<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>이고;

R<sub>4</sub>가 수소, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)- 또는 헤테로사이클릴이고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴은 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐 및 1,1-디옥소-피하이드로-1,2-티아진-2-일로로부터 선택되고, R<sub>4</sub>는 각각 -OCH<sub>3</sub>, 하이드록실, 옥소, 아미노, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 C<sub>1-2</sub> 알콕시카보닐로 임의로 치환되는, 화합물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

$R_2$  및  $R_3$ 이 각각 독립적으로, 수소이거나, 또는 임의로 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되거나, 시아노;  $C_{1-6}$  알콕시; 및 임의로 옥소로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환된  $C_{1-6}$  알킬인, 화합물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,

$R_2$  및  $R_3$ 이 각각 독립적으로, 수소이거나, 또는 임의로 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되거나, 시아노;  $C_{1-3}$  알콕시; 및 옥소로 각각 임의로 치환된 디옥솔라닐, 테트라하이드로피라닐, 디옥사닐, 테트라하이드로푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조피라닐 및 벤조디옥솔릴로부터 선택된 헤테로사이클릴로부터 선택된 하나의 그룹으로 치환된  $C_{1-3}$  알킬인, 화합물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,

$R_2$  및  $R_3$ 이 각각 독립적으로, 수소이거나, 또는 임의로 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되거나, 시아노;  $C_{1-3}$  알콕시; 및 임의로 옥소로 치환된 디옥솔라닐로부터 선택된 하나의 그룹으로 치환된  $C_{1-3}$  알킬인, 화합물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서,

$R_e$ 가 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고,  $R_d$ 가 시아노- $C_{1-6}$  알킬 또는  $-(CH_2)_n-C(=O)-NR_eR_f$ 이고;

$R_e$  및  $R_f$ 가 각각 독립적으로, 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬인, 화합물.

#### 청구항 10

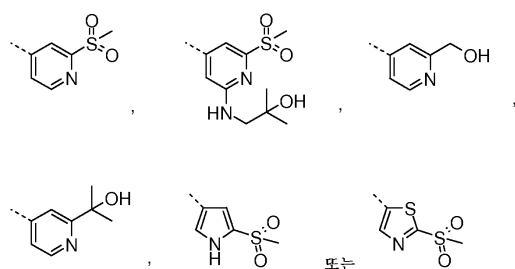
제1항에 있어서,

$Ar_2$ 가 피리딜이고;

$R_b$ 가 하이드록실로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬인, 화합물.

#### 청구항 11

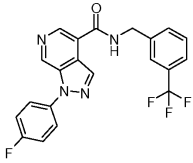
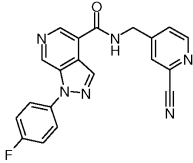
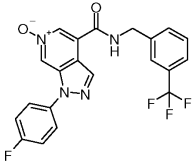
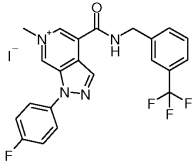
제1항에 있어서,  $Ar_2$ 가

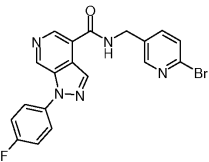
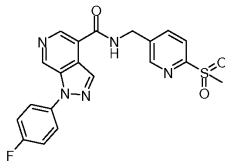
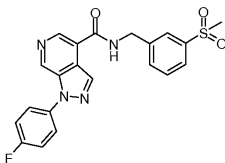
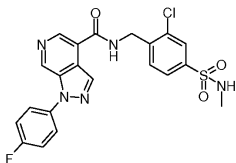
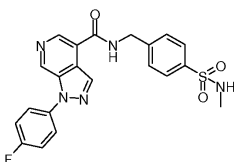
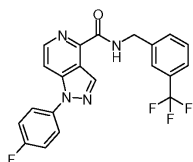
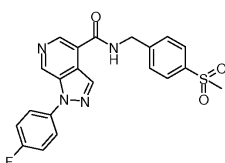
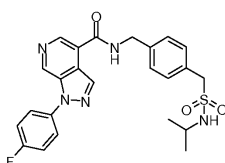
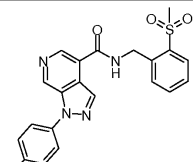
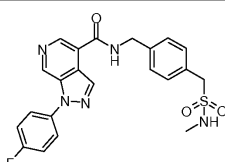


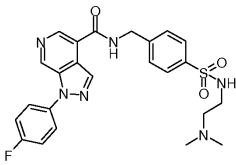
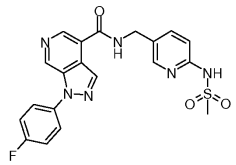
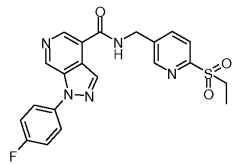
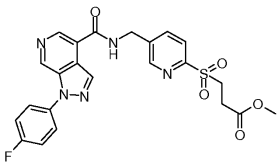
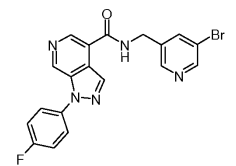
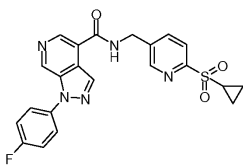
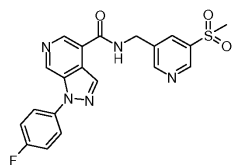
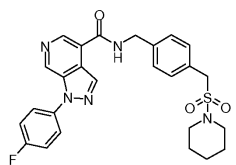
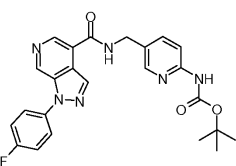
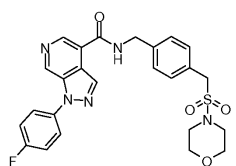
인, 화합물.

청구항 12

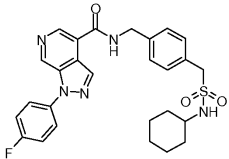
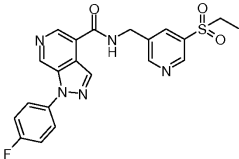
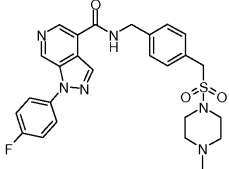
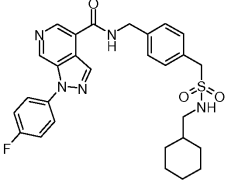
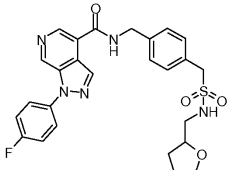
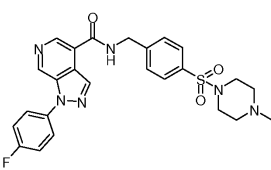
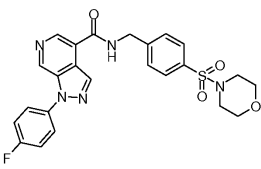
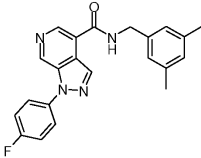
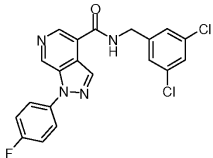
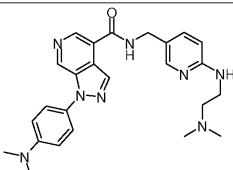
다음으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적 허용되는 이들의 염:

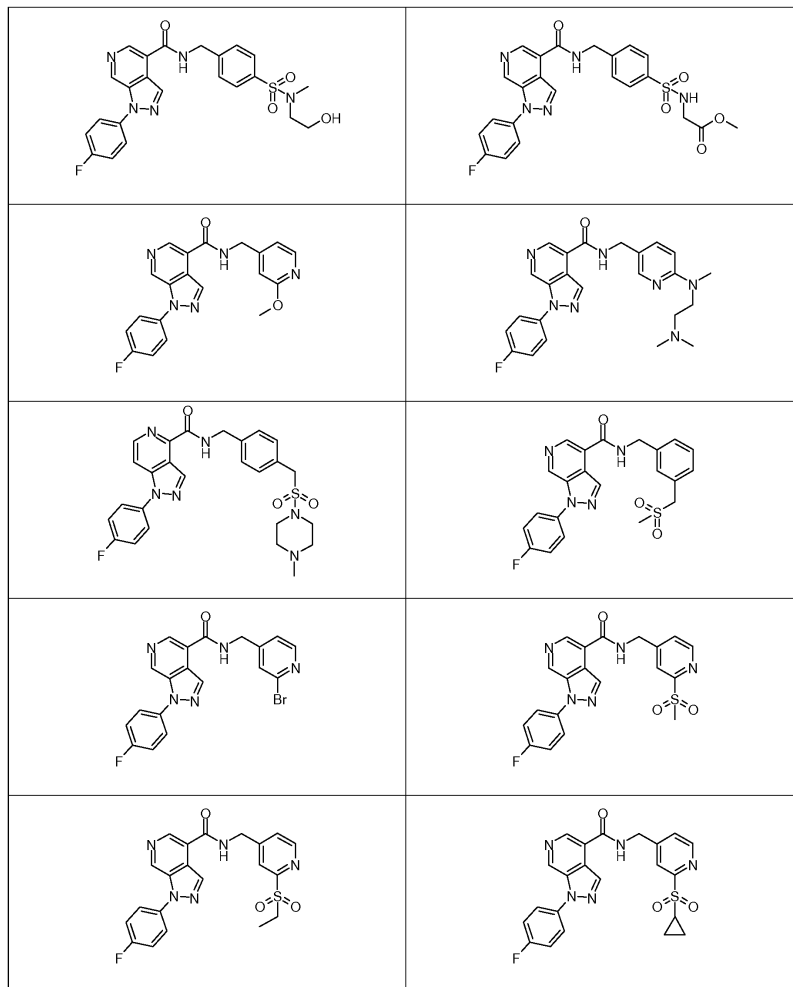
	
	

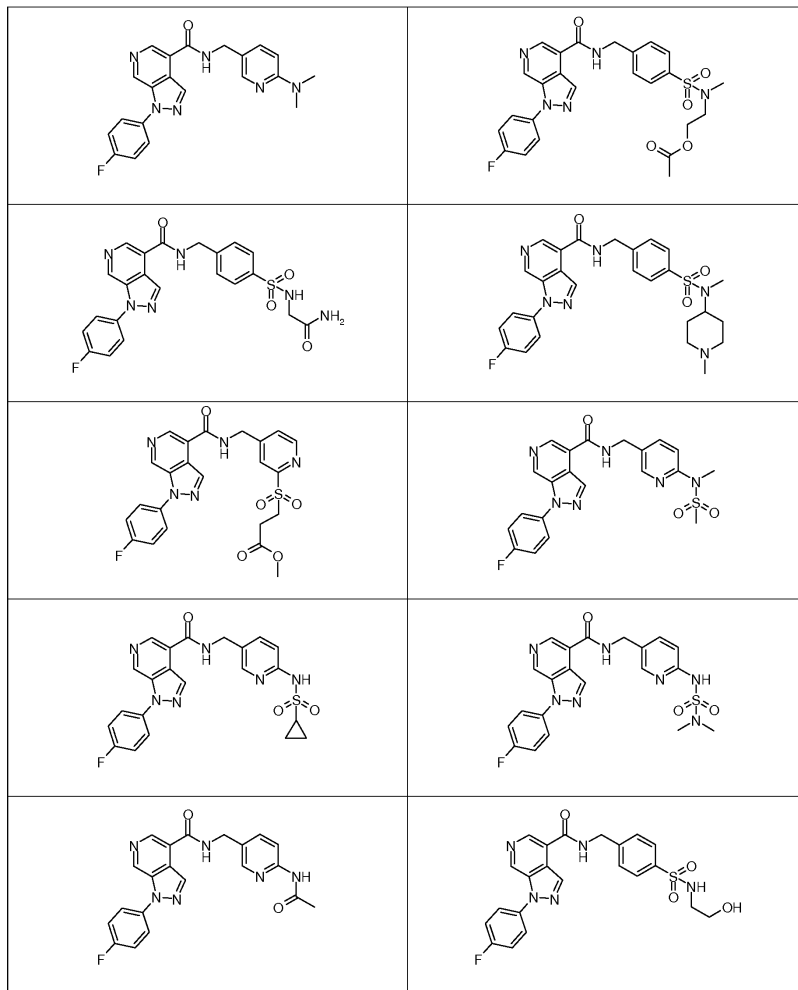
	
	
	
	
	

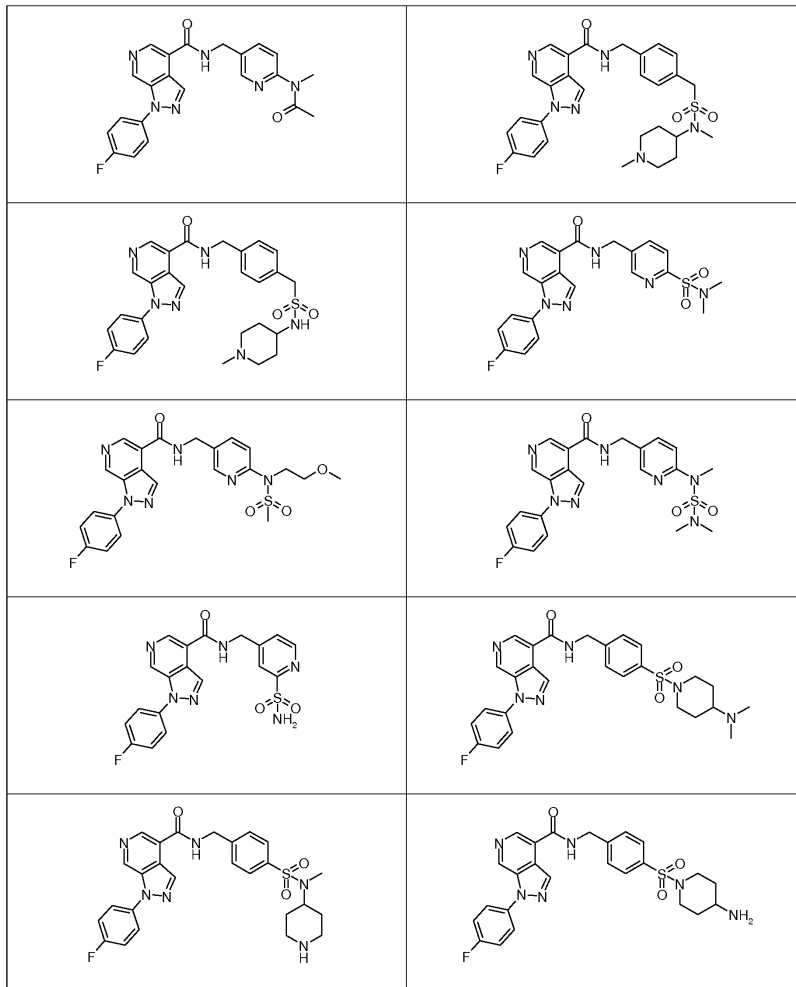
	
	
	
	
	

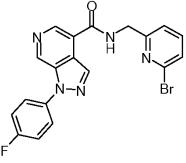
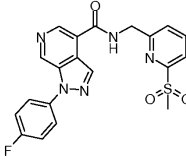
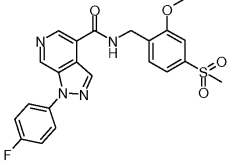
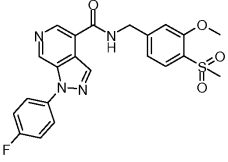
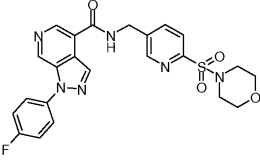
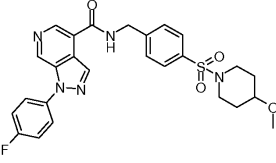
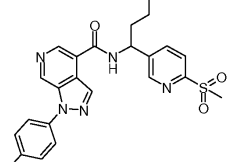
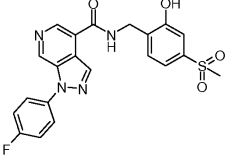
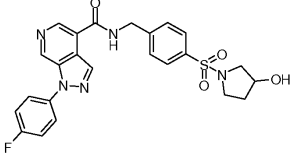
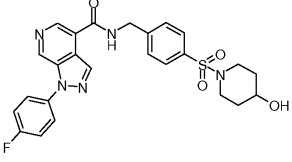


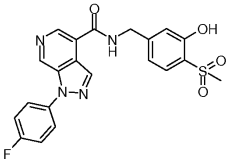
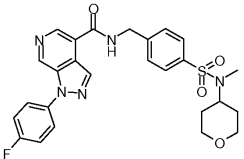
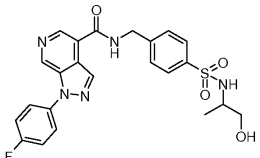
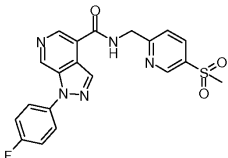
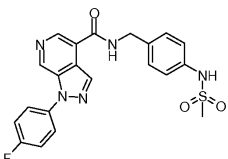
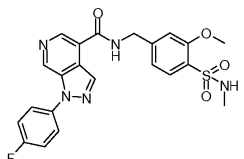
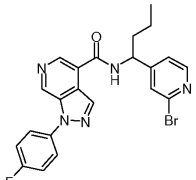
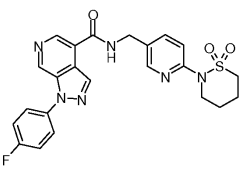
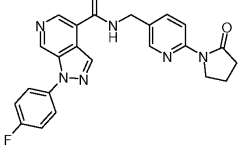
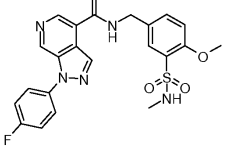
	
	
	
	
	

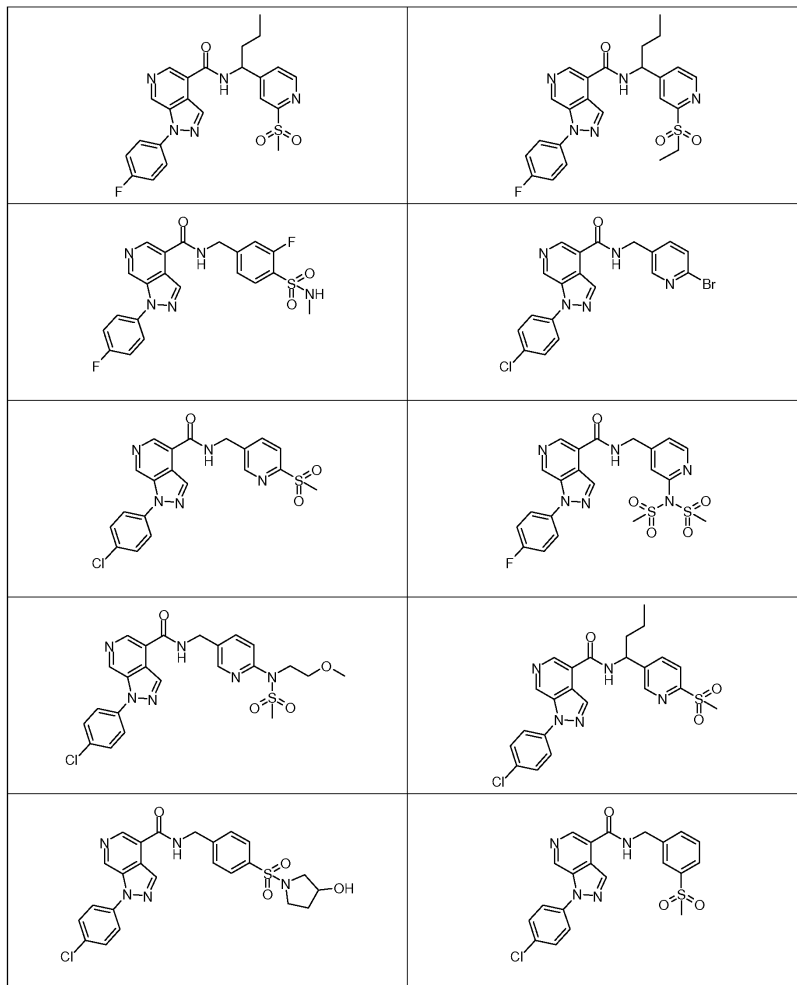




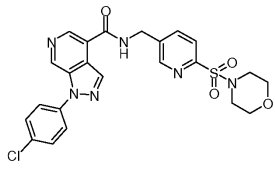
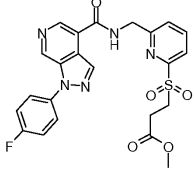
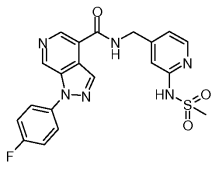
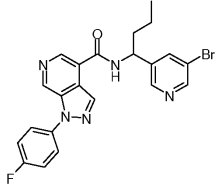
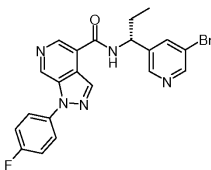
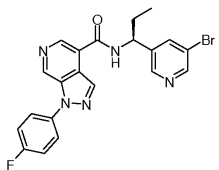
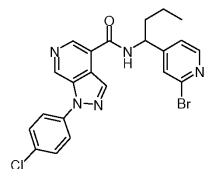
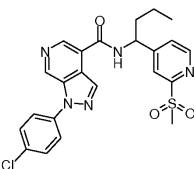
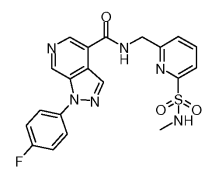
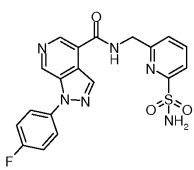



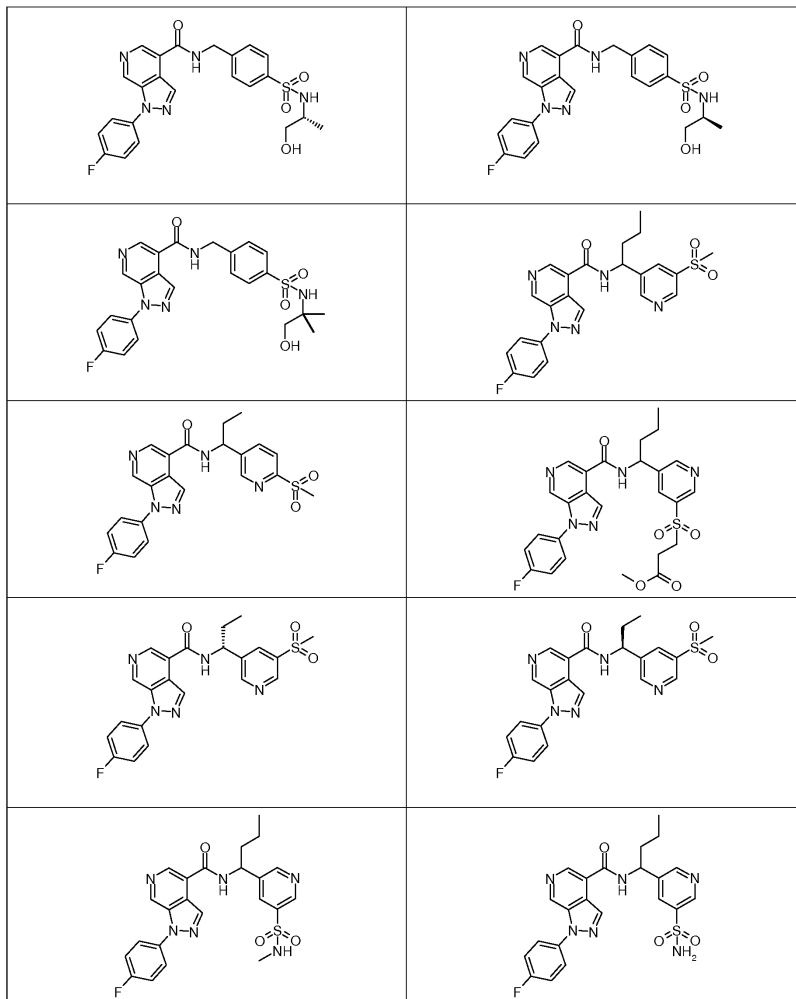
	
	
	
	
	

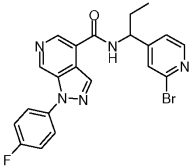
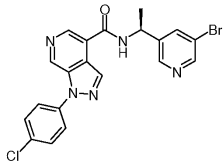
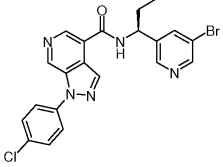
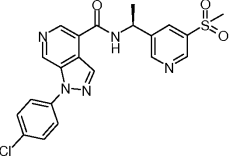
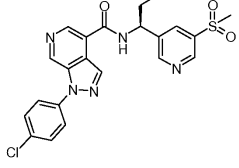
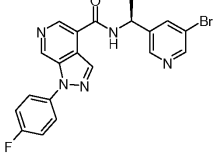
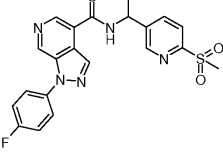
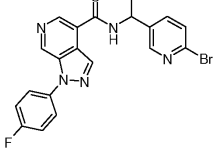
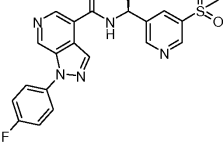
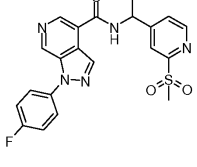
	
	
	
	
	

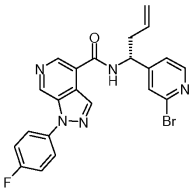
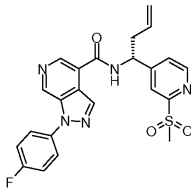
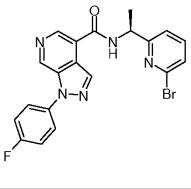
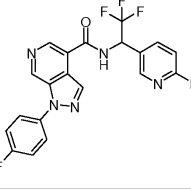
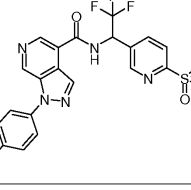
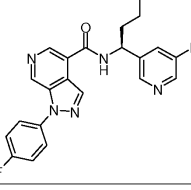
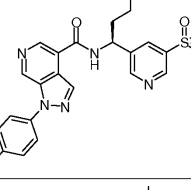
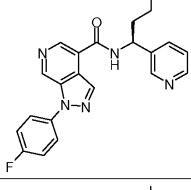
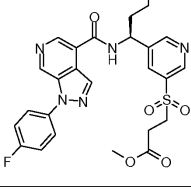
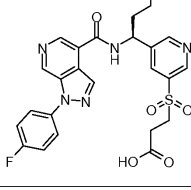


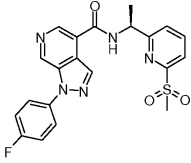
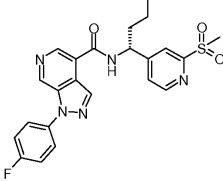
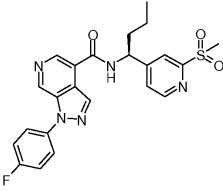
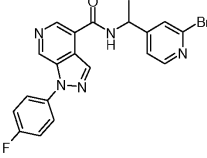
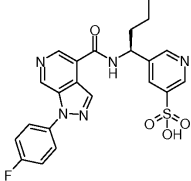
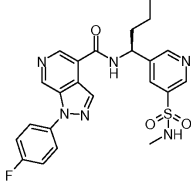
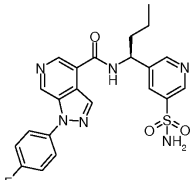
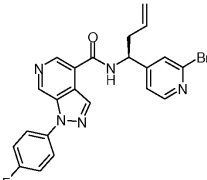
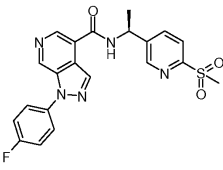
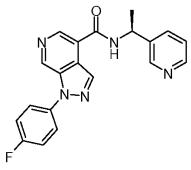


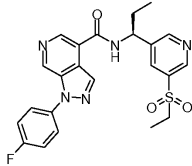
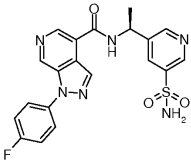
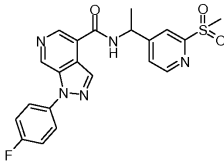
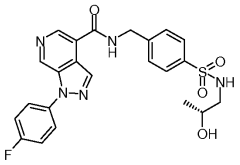
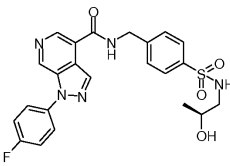
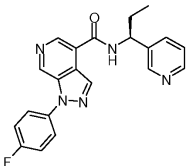
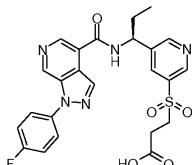
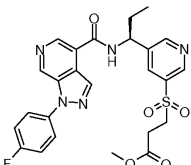
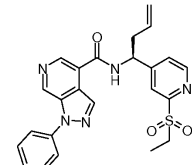
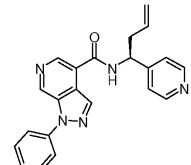
	
	
	
	
	

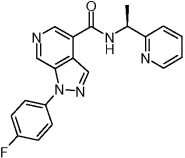
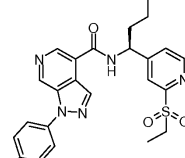
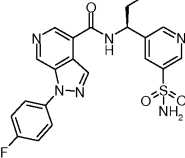
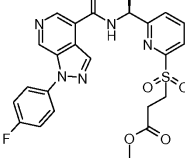
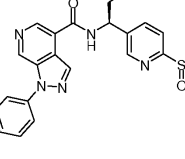
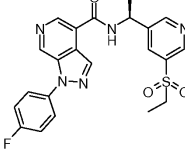
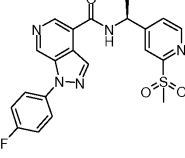
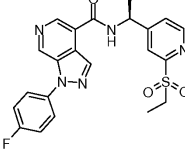
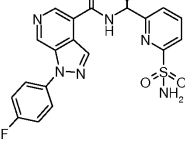
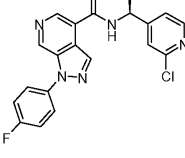


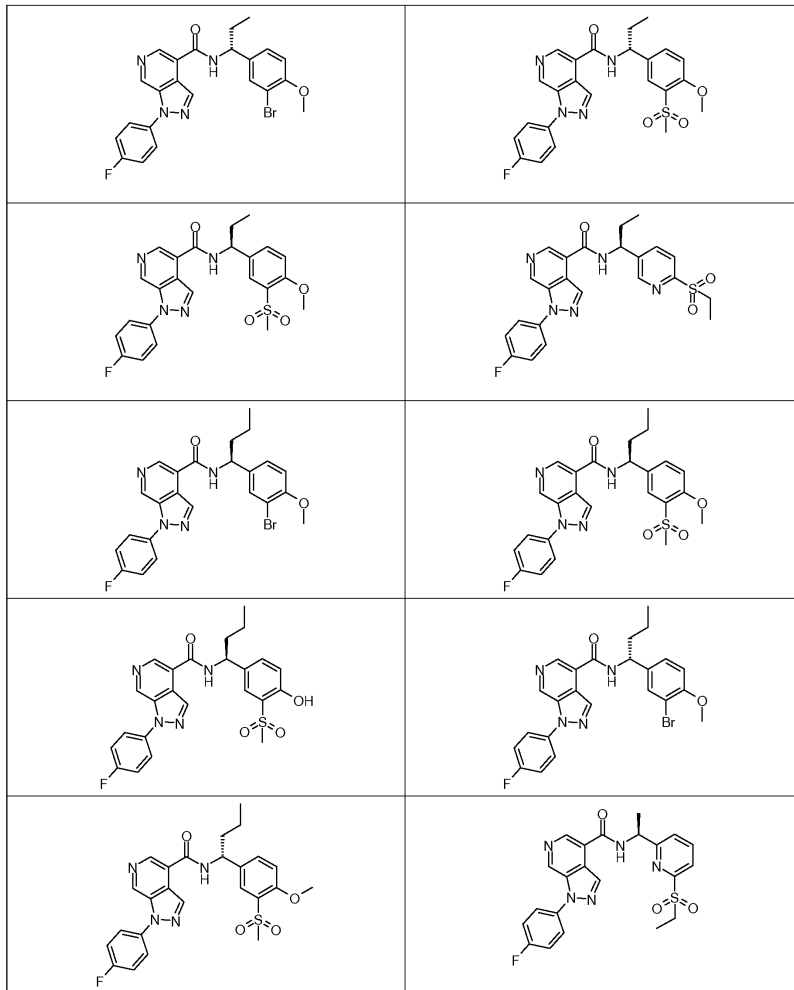
	
	
	
	
	

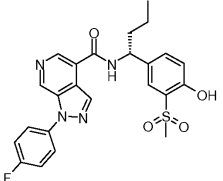
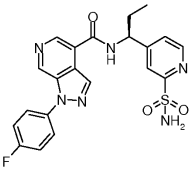
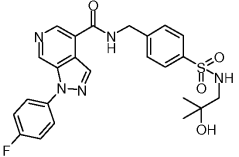
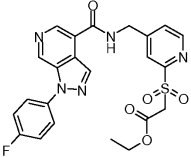
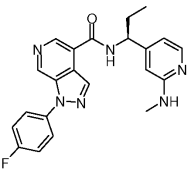
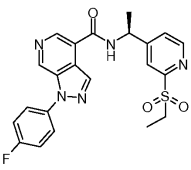
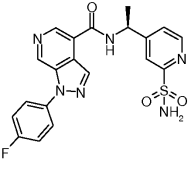
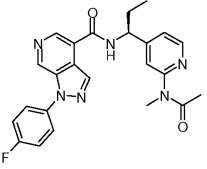
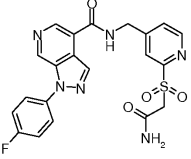
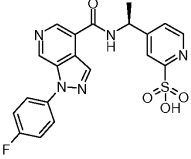
	
	
	
	
	

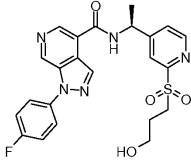
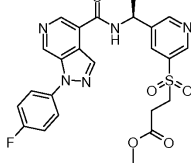
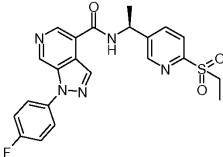
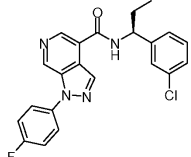
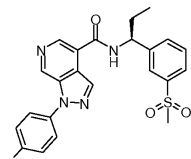
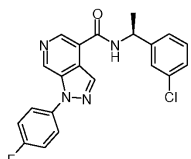
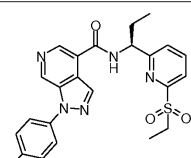
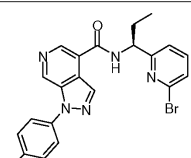
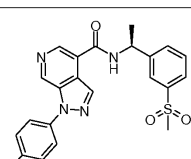
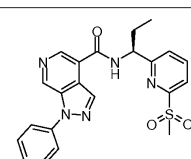
	
	
	
	
	

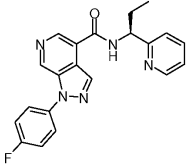
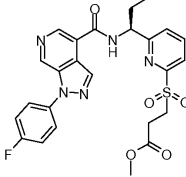
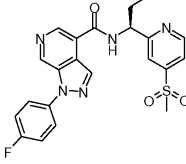
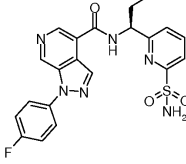
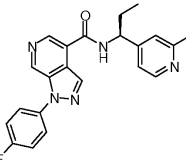
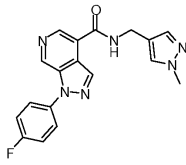
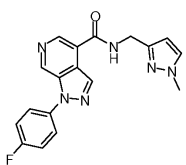
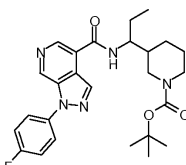
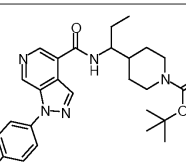
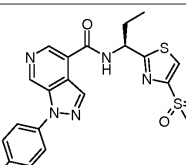
	
	
	
	
	

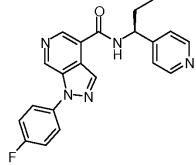
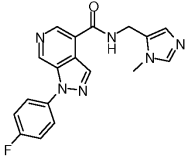
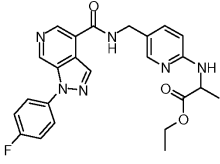
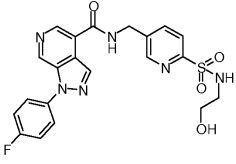
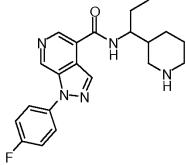
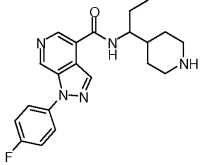
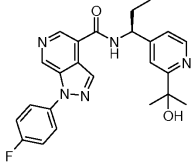
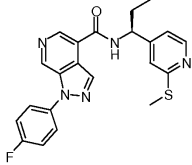
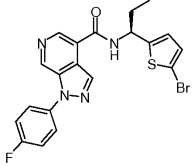
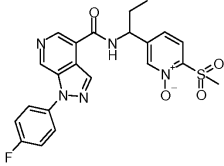


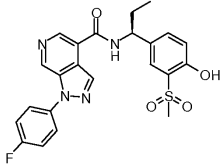
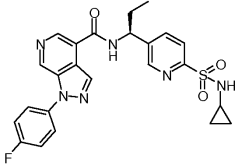
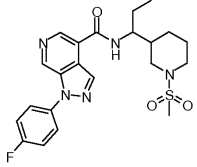
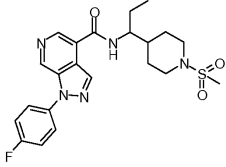
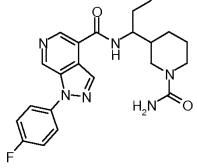
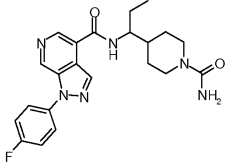
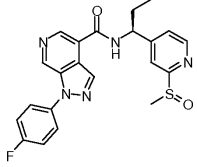
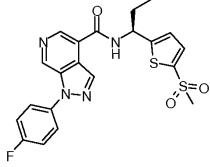
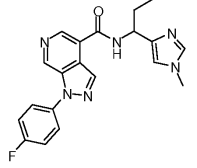
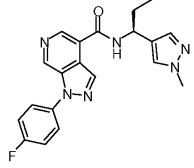



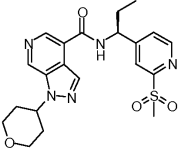
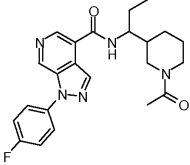
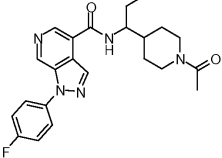
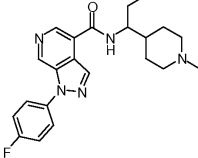
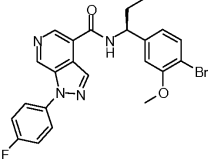
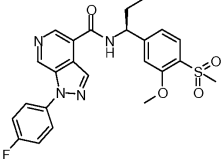
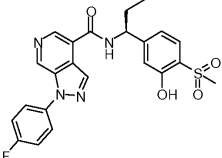
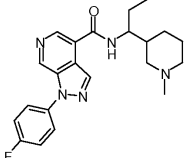
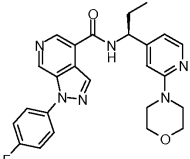
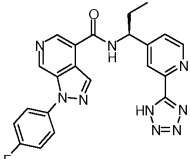
	
	
	
	
	

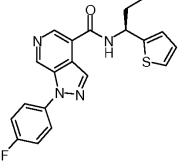
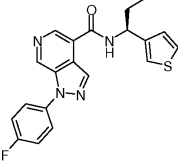
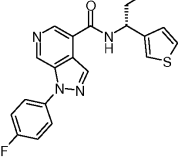
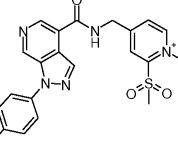
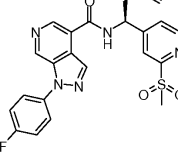
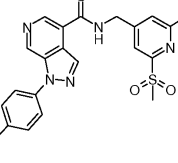
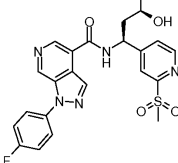
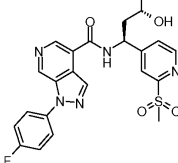
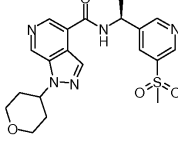
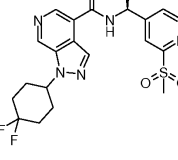
	
	
	
	
	

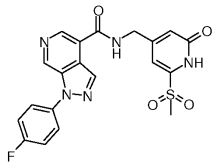
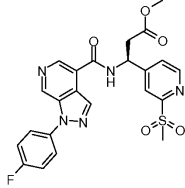
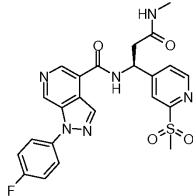
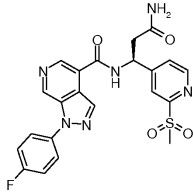
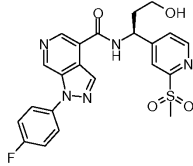
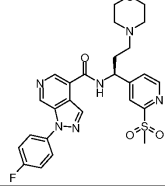
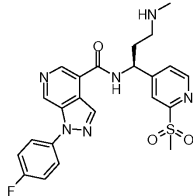
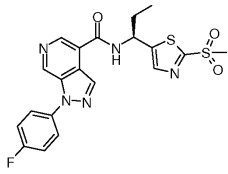
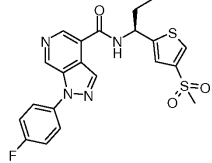
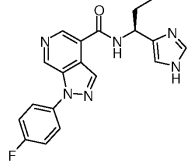
	
	
	
	
	

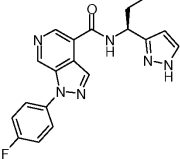
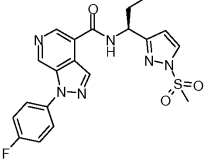
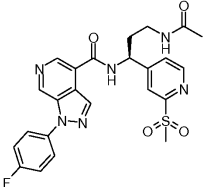
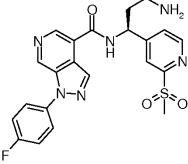
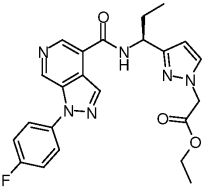
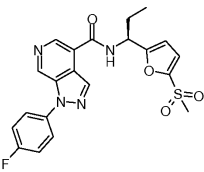
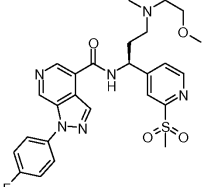
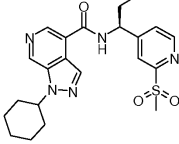
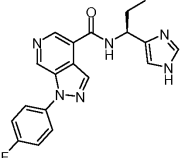
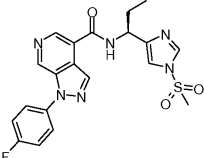
	
	
	
	
	

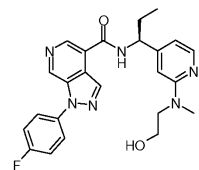
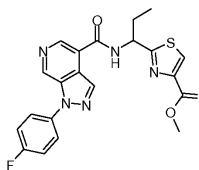
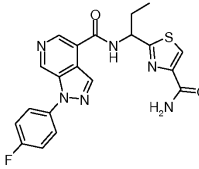
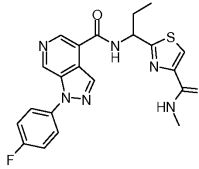
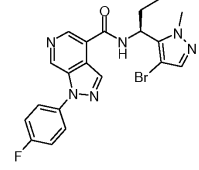
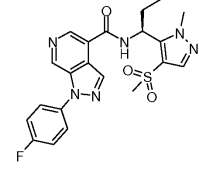
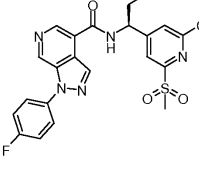
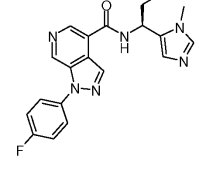
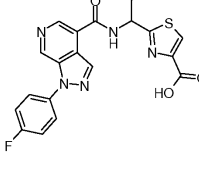
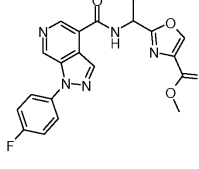
	
	
	
	
	

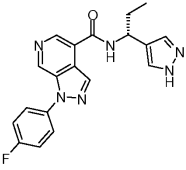
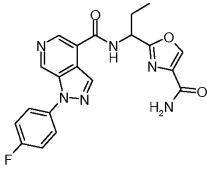
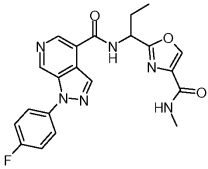
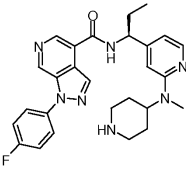
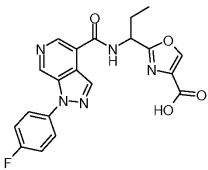
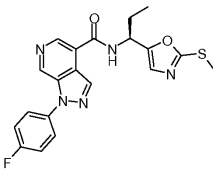
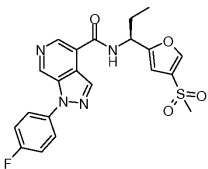
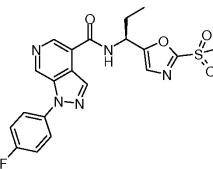
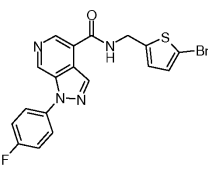
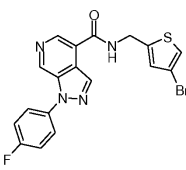
	
	
	
	
	

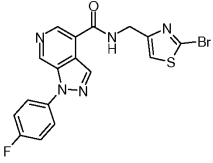
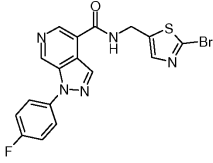
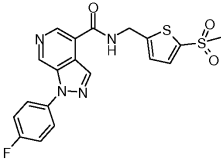
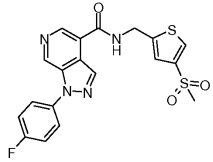
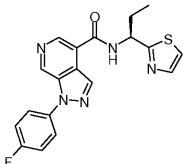
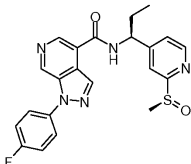
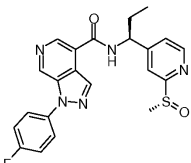
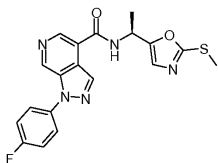
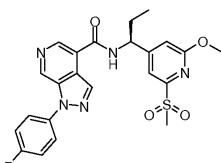
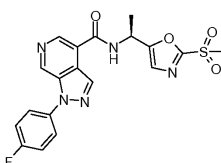


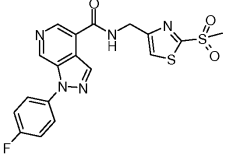
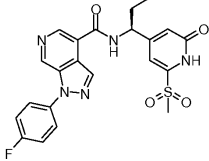
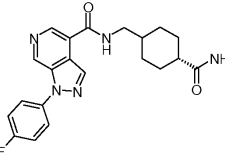
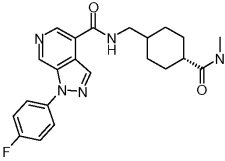
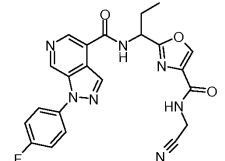
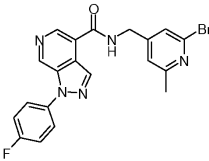
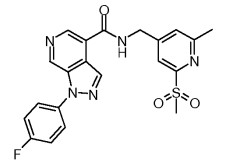
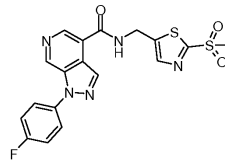
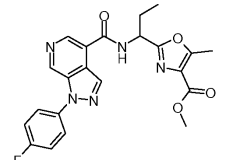
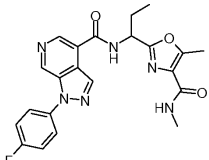
	
	
	
	
	

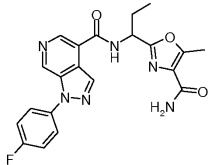
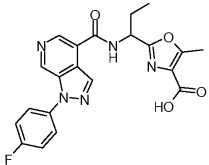
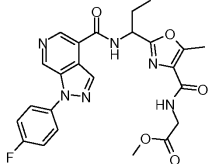
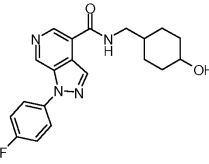
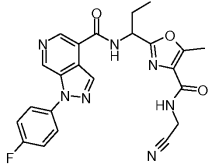
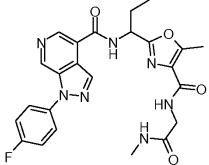
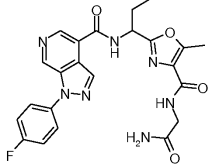
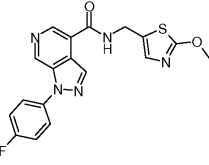
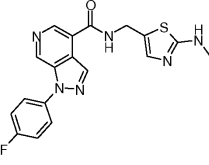
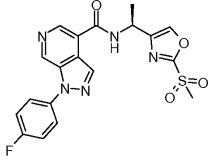
	
	
	
	
	

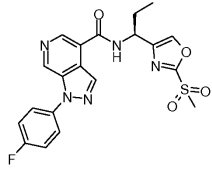
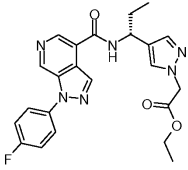
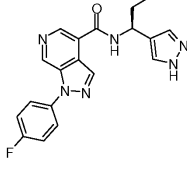
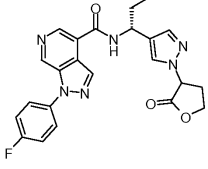
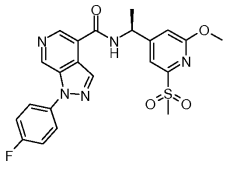
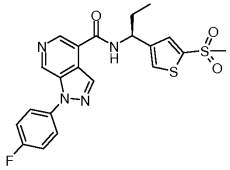
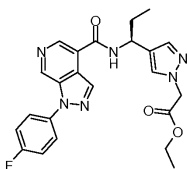
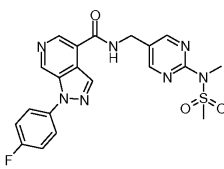
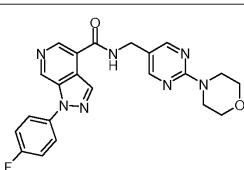
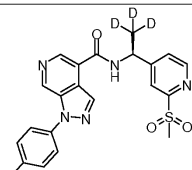
	
	
	
	
	

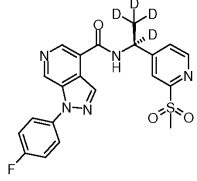
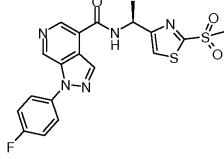
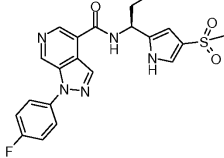
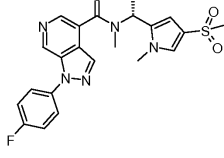
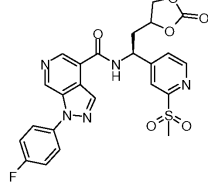
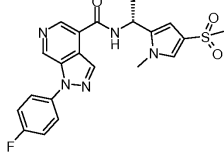
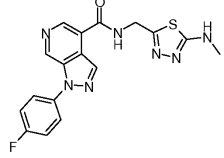
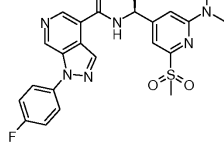
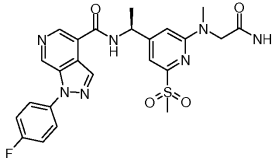
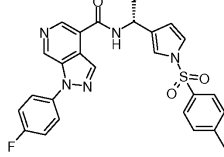
	
	
	
	
	

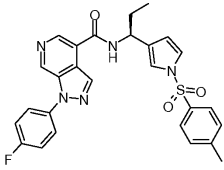
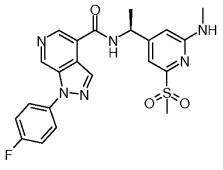
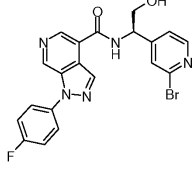
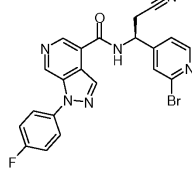
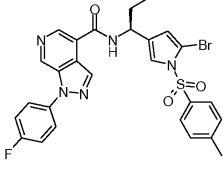
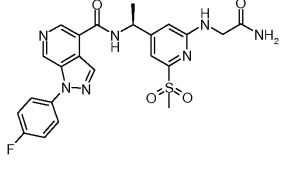
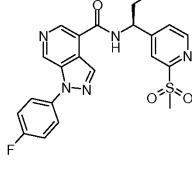
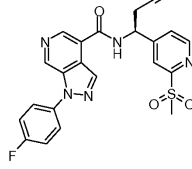
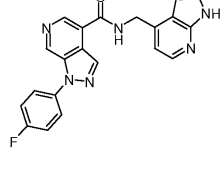
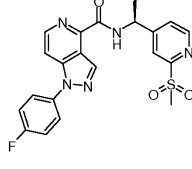
	
	
	
	
	

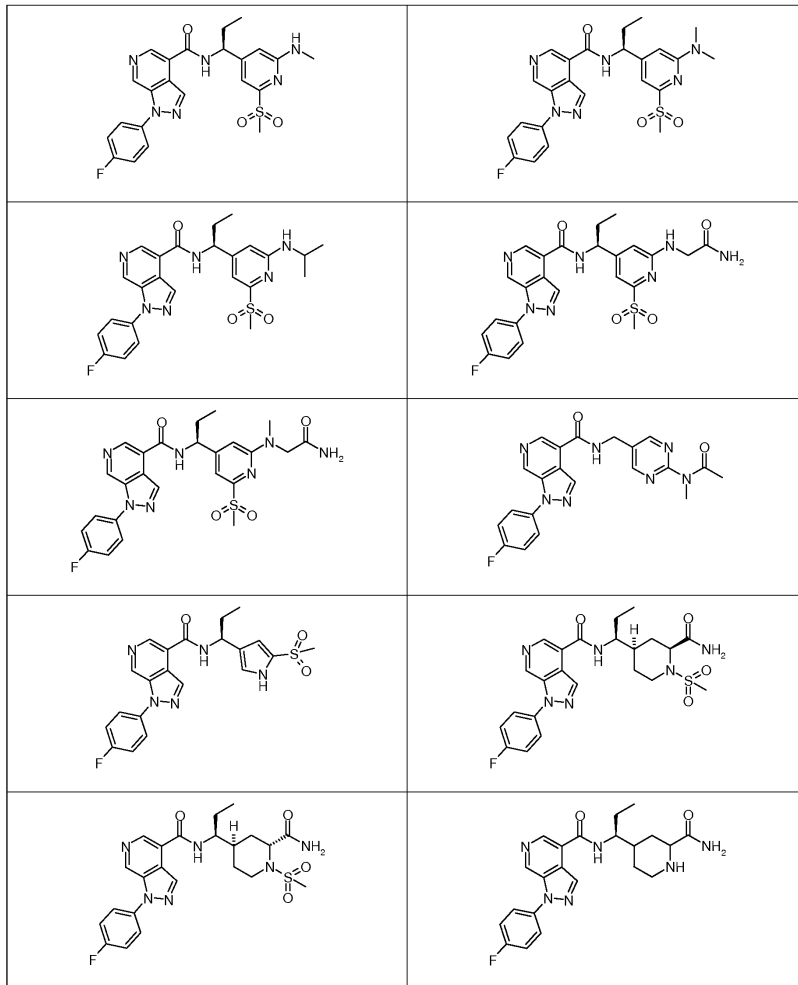
	
	
	
	
	

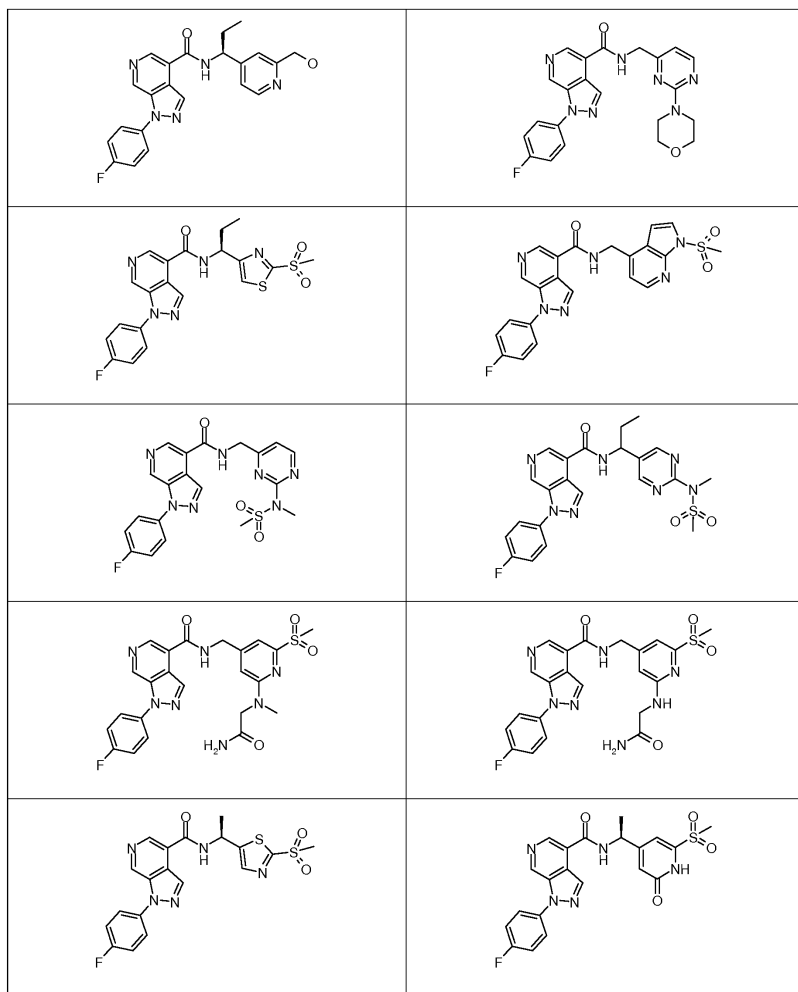
	
	
	
	
	

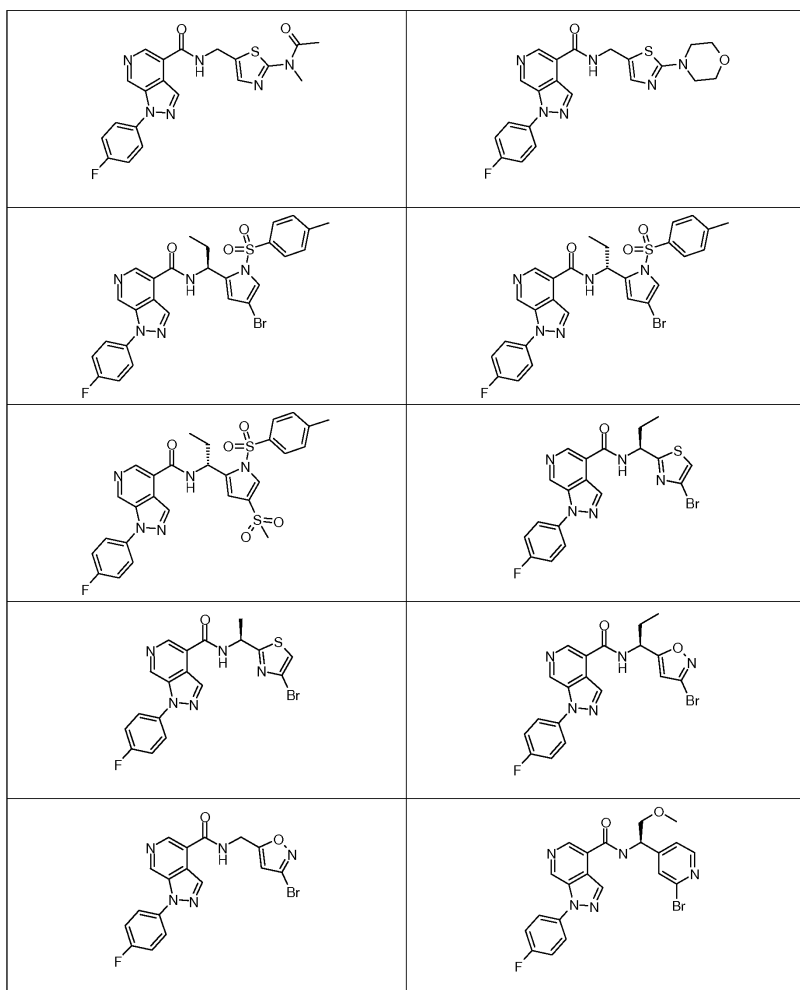


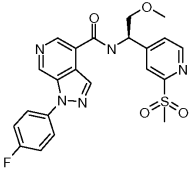
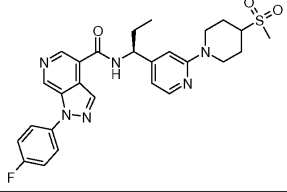
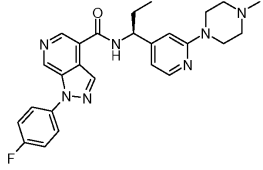
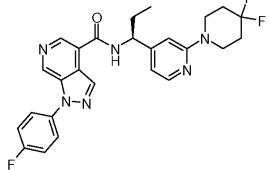
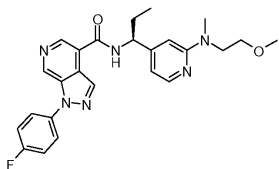
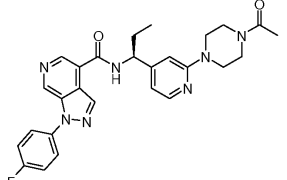
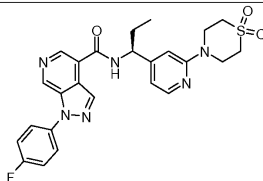
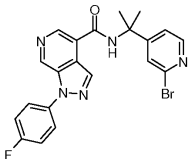
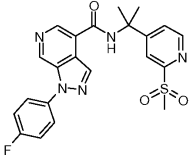
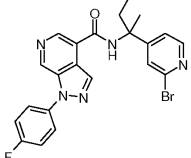
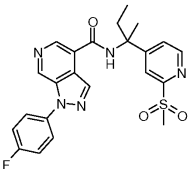
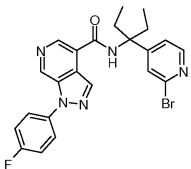
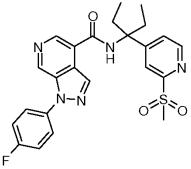
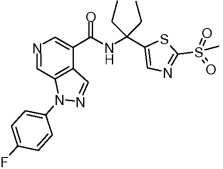
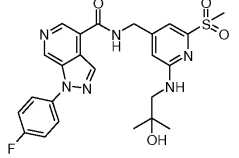
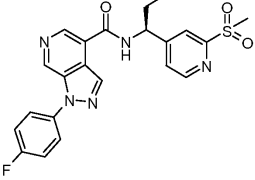
	
	
	
	
	







### 청구항 13

약제학적 유효량의 제1항에 따르는 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 아쥬반트를 포함하는 약제학적 조성물.

### 청구항 14

제1항에 따르는 화합물의 약제학적 유효량을 환자에게 투여함을 포함하는, 만성 염증, 알레르기, 접촉성 피부염, 건선, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 1형 당뇨병, 염증성 장 질환, 길랑-바레 증후군, 크론병, 궤양성 대장염, 이식편 대 숙주 질환, 알츠하이머병, 천식, 만성 신장 질환, 패혈증, 자가면역성 심근염 및 전신 홍반성 낭창의 치료 방법.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 류마티스성 관절염 및 다발성 경화증을 치료하기 위한, 방법.

#### 청구항 16

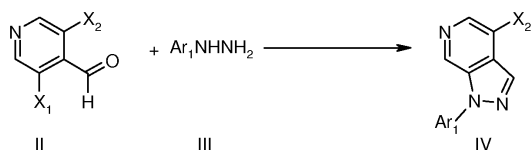
제14항에 있어서, 류마티스성 관절염을 치료하기 위한, 방법.

#### 청구항 17

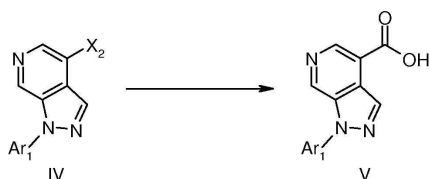
제15항에 있어서, 다발성 경화증을 치료하기 위한, 방법.

#### 청구항 18

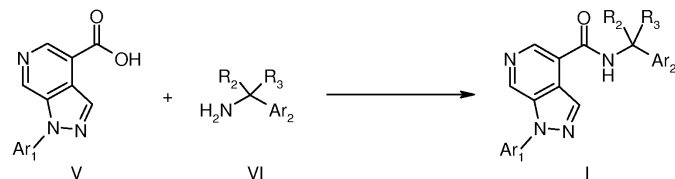
i) 화학식 II의 화합물(여기서,  $X_1$  및  $X_2$ 는 각각 독립적으로 Br 및 I로부터 선택된 할로젠이다)을 화학식 III의 화합물(유리 염기 또는 적합한 염 형태, 예를 들어, 하이드로클로라이드 염)과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 제공하고(여기서, 이러한 반응은 적합한 극성 비양성자성 용매, 예를 들어, NMP, DMF, DMAC, 또는 DMPU, 바람직하게는 NMP 중에서; 적합한 염기, 예를 들어, 수성 하이드록사이드 염기, 예를 들어, KOH, NaOH, LiOH 또는 CsOH, 또는 알콕사이드 염기, 예를 들어, NaOMe, NaOEt, KOt-Bu 또는 KOt-아밀, 바람직하게는 KOH를 사용하여; 바람직하게는 20 내지 100°C의 온도 범위, 가장 바람직하게는 약 80°C에서 수행된다):



ii) 화학식 IV의 화합물을 적합한 시약, 예를 들어, 그리냐르(Grignard) 시약 R-MgCl(여기서, R은 이소프로필, n-부틸, 2급-부틸 및 사이클로헥실로부터 선택되고, 바람직하게는 이소프로필이다)과 CO<sub>2</sub>를 사용하여 극성 비양성자성 용매, 예를 들어, THF, MTBE, Et<sub>2</sub>O, DME 또는 디옥산 중에서 카복실화하고(여기서, 이러한 반응은 -70 내지 30°C의 온도 범위, 가장 바람직하게는 약 -20°C에서 수행된다):

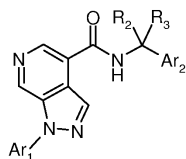


iii) 화학식 V의 화합물과 활성화제, 예를 들어, 프로필포스포산 무수물 또는 CDI(*N,N*-카보닐디이미다졸), (바람직하게는 프로필포스포산 무수물), 및 화학식 VI의 아민을, 아민 염기, 예를 들어, *N*-메틸모르폴린, 트리에틸아민, 또는 디이소프로필에틸아민의 존재하에, 적합한 극성 비양성자성 용매, 예를 들어, DMF, 또는 NMP, DMAC, DMPU 중에서 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공한 다음, 화학식 I의 화합물을 분리함:



을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

# 화학식 I

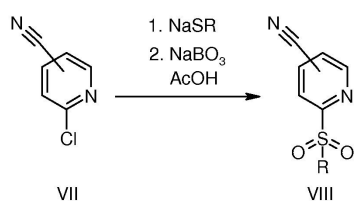


상기 화학식 I에서,

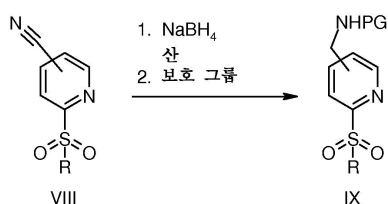
Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>2</sub>는 상기 화학식 I의 화합물에 대해 제1항 내지 제10항에서 정의된 바와 같다.

## 청구항 19

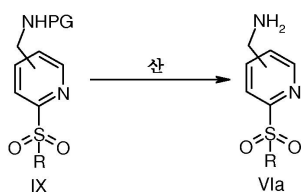
i) 화학식 VII의 화합물과 NaS-R(여기서, R은 C1-10 알킬 및 아릴로부터 선택된다)을 극성 용매, 예를 들어, THF, 디에틸 에테르, 1,4-디옥산, 메틸 3급-부틸 에테르, NMP, DMF, DMAC, 바람직하게는 THF의 존재하에, 0 내지 100℃, 바람직하게는 55℃에서 반응시킨 다음, AcOH 중에서 NaBO<sub>3</sub>으로 산화시켜 화학식 VIII의 설폰을 제공하고:



ii) 화학식 VIII의 화합물과 NaBH<sub>4</sub>을, 산, 예를 들어, TFA(트리플루오로아세트산), 클로로트리메틸실란, 브롬화아연, 및 황산, 바람직하게는 TFA 및 브롬화아연의 존재하에, 극성 용매, 바람직하게는 에테르계 용매, 보다 바람직하게는 THF, 디에틸 에테르, 1,4-디옥산, 메틸 3급-부틸 에테르 및 1,2-디메톡시에탄으로부터 선택된 에테르계 용매, 가장 바람직하게는 THF 중에서, 0 내지 40℃, 바람직하게는 20 내지 25℃에서 반응시킨 다음, 보호 그룹, 예를 들어, Boc<sub>2</sub>O(3급-부톡시카보닐 무수물) 또는 아세트산 무수물 또는 트리플루오로아세트산 무수물, 바람직하게는 Boc<sub>2</sub>O를 첨가하여 화학식 IX의 보호된 아민을 제공하고:



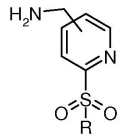
iii) 극성 용매, 예를 들어, 이소프로판올, 메탄올, 에탄올, n-프로판올 및 n-부탄올, 바람직하게는 이소프로판올 중에서, 20 내지 80℃, 바람직하게는 65℃에서 상기 보호 그룹(PG)을, 산, 예를 들어, HCl 또는 TFA, 바람직하게는 HCl을 사용해서 제거하여 화학식 VIa의 목적하는 화합물을 제공함:



을 포함하여, 화학식 VIa의 화합물을 염, 바람직하게는 HCl 염 형태로 제조하는 방법.



화학식 VIa



## 명세서

### 기술분야

[0001] 출원 데이터

[0002] 본원은 2008년 9월 26일자로 출원된 미국 가출원 제61/100,401호의 이권을 주장한다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 CCR1 활성의 길항제로서 유용하고, 이에 따라 CCR1의 활성을 통해 매개되거나 지속되는, 자가면역 질환, 예를 들어, 류마티스성 관절염 및 다발성 경화증을 포함하는 각종 질환 및 장애를 치료하는데 유용한 아자 인다졸에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 각종 질환 및 장애를 치료하는데 있어서 이들 화합물의 사용 방법 및 이들 화합물의 제조방법 및 이들 방법에 유용한 중간체들에 관한 것이기도 하다.

### 배경기술

[0005] 화학주성 사이토킨 수용체 1(CCR1)은 특이적 케모킨(>50)과 상호작용하여 백혈구 소통, 과립 엑소사이토시스, 유전자 전사, 분열 촉진 효과 및 아포토시스를 매개하는 화학주성 사이토킨(케모킨) 수용체의 넓은 부류(>20)에 속한다. 케모킨은 기초 및 염증성 백혈구 소통(basal and inflammatory leukocyte trafficking)을 매개하는 이들의 능력에 대해 가장 잘 공지되어 있다. CCR1에 대한 적어도 3개의 케모킨(MIP-1  $\alpha$ /CCL3, MCP3/CCL7 및 RANTES/CCL5)의 결합은 류마티스성 관절염(RA) 및 다발성 경화증(MS) 환자의 염증을 일으킨 조직에 대한 단핵세포, 대식세포 및 TH1 세포 소통의 원인이 된다(참조: Trebst *et al.* (2001) *American J of Pathology* 159 p. 1701). 대식세포 염증성 단백질 1  $\alpha$ (MIP-1  $\alpha$ ), 대식세포 화학유인물질 단백질 3(MCP-3), 및 활성화시 조절된, 발현되고 분비된 정상 T-세포(RANTES)는 모두 MS 환자의 CNS에서 발견되는 반면, MIP-1  $\alpha$  및 RANTES는 MS의 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE) 모델의 CNS에서 발견된다(참조: Gerard and Rollins (2001) *Nature Immunology*). RA 환자의 염증을 일으킨 혈액 중의 대식세포 및 Th1 세포는 또한 MIP-1  $\alpha$  및 RANTES의 주요 생산자이고, 이는 백혈구를 RA 환자의 혈액 조직에 연속적으로 보충하여 만성 염증을 전파시킨다(참조: Volin *et al.* (1998) *Clin. Immunol. Immunopathology*; Koch *et al.* (1994) *J. Clin. Investigation*; Conlon *et al.* (1995) *Eur. J. Immunology*). CCR1 및 이의 케모킨 리간드 사이의 상호작용을 길항시키는 것이 염증을 일으킨 조직에서 단핵세포, 대식세포 및 Th1 세포의 화학주성을 차단하고, 이에 의해 자가면역 질환, 예를 들어, RA 및 MS와 관련된 만성 염증을 경감시키는 것으로 가정된다.

[0006] 다발성 경화증 모델인 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE)와 관련된 만성 염증의 전개 및 진행에서 CCR1의 역할에 대한 증거는 CCR1의 유전자 삭제 및 소분자 길항제 둘 다에 기초한다. CCR1 결핍 마우스는 활성 EAE의 감소된 민감성(55% 대 100%) 및 감소된 중증도(1.2 대 2.5)를 나타내는 것으로 나타났다(참조: Rottman *et al.* (2000) *Eur. J. Immunology*). 또한, 래트 CCR1에 대해 완전한 친화도( $K_i$  = 120nM)를 갖는 CCR1의 소분자 길항제의 투여는 정맥내로 투여될 경우, EAE의 발병을 지연시키고, EAE의 중증도를 감소시키는 것으로 나타났다(참조: Liang *et al.* (2000) *J. Biol. Chemistry*). CCR1 리간드 MIP-1  $\alpha$ 에 특이적인 항체를 사용한 마우스의 처리는 또한 CNS에 보충되는 T 세포 및 대식세포의 수를 감소시킴으로써 급성의 전개 및 EAE의 재발을 예방하는데 효과적인 것으로 나타났다(참조: Karpus *et al.* (1995) *J. Immunology*; Karpus and Kennedy (1997) *J. Leukocyte Biology*). 따라서, 적어도 하나의 CCR1 리간드는 백혈구를 CNS에 보충하고 EAE에서 만성 염증을 전파시켜 EAE 및 MS에서 CCR1의 역할에 대한 생체내 검증을 추가로 제공한다고 입증되었다.

[0007] RA 관련 만성 염증의 전개 및 진행에서 CCR1의 생체내 검증은 또한 중요하다. 예를 들어, DBA/1 마우스 중의

콜라겐 유도된 관절염 모델(CIA)에서 CCR1 길항제의 투여가 활액 염증 및 관절 파괴를 감소시키는데 효과적인 것으로 나타났다(참조: Plater-Zyberk *et al.* (1997) *Immunology Letters*). 또 다른 공보는 경구 투여될 경우 LPS-촉진된 콜라겐 유도된 관절염(CIA)에서 중증도를 감소시킨(58%) 무린 CCR1의 강력한 길항제를 기재한다(참조: *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters* 15, 2005, 5160-5164). 경구 CCR1 길항제에 의한 상 Ib 임상 시험으로부터의 공개된 결과는 부작용의 부재하에 임상적 향상에 대한 경향을 입증한다(참조: Haringman *et al.* (2003) *Ann. Rheum. Dis.*). 환자의 1/3은 18일째에 류마티스성 관절염 신호 및 증상(ACR20)에서 20% 향상을 달성하고, CCR1 양성 세포는,  $CD4^{+}$  T 세포에서 50% 감소,  $CD8^{+}$  T 세포에서 50% 감소 및 대식세포에서 34% 감소를 포함하여 특이 세포 형태에서의 상당한 감소와 함께, 치료된 환자의 활액에서 70% 감소되었다.

[0008] 상기 인용된 바와 같은 연구는 MS 및 RA에서의 CCR1의 역할을 지지하고, CCR1 길항제의 개발을 위한 치료학적 이론적 근거를 제공한다.

## 발명의 내용

[0009] 발명의 요약

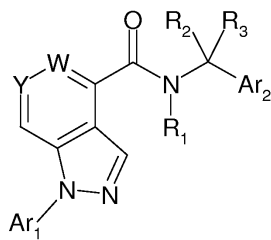
[0010] 본 발명은 CCR1 및 이의 리간드들의 상호작용을 차단하고, 이에 따라 CCR1의 활성화로 통해 매개되거나 지속되는, 자가면역 질환, 예를 들어, 류마티스성 관절염 및 다발성 경화증을 포함하는 각종 질환 및 장애를 치료하는데 유용한 신규한 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 각종 질환 및 장애를 치료하는데 있어서 이들 화합물의 사용 방법, 이들 화합물의 제조방법 및 이러한 방법에 유용한 중간체들에 관한 것이기도 하다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 발명의 상세한 설명

[0012] 가장 광범위한 총체적인 국면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 제공한다.

[0013] 화학식 I



[0014] 상기 화학식 I에서,

[0015] W는 탄소이고 Y는 질소이거나, W는 질소이고 Y는 탄소이고;

[0016] Ar<sub>1</sub>은 카보사이클, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 이들은 각각 1 내지 3개의 R<sub>a</sub>로 임의로 치환되고;

[0017] Ar<sub>2</sub>는 카보사이클, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 이들은 각각 1 내지 3개의 R<sub>b</sub>로 임의로 치환되고;

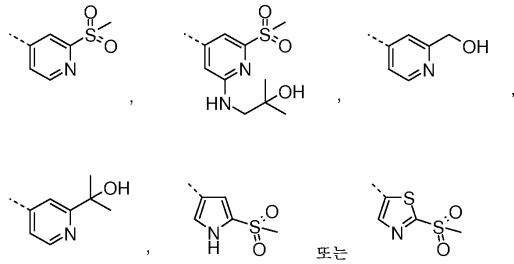
[0018] R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 알콕시C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0019] R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 각각 독립적으로, 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 알케닐이고, 여기서, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 알케닐은 임의로 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되거나, 시아노; C<sub>1-6</sub> 알콕시; 하이드록실; -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 알킬; -C(O)N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>); -N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>); 및 임의로 옥소로 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환되고;

- [0021]  $R_a$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오,  $C_{1-6}$  알킬설포닐,  $C_{1-6}$  알콕시카보닐, 아미노, 모노- 또는 디- $C_{1-6}$  알킬아미노,  $C_{3-6}$  사이클로알킬아미노,  $C_{1-6}$  알킬아미노카보닐,  $C_{1-6}$  아실,  $C_{1-6}$  아실아미노,  $C_{1-6}$  디알킬아미노카보닐, 하이드록실, 할로젠, 시아노, 니트로, 옥소,  $R_4-S(O)_m-NH-$ ,  $R_4-NH-S(O)_m-$ , 아릴 또는 카복실이고;
- [0022]  $R_b$ 는 하이드록실, 카복실, 할로젠,  $-(CH_2)_n-CN$ ,  $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}$ 알킬, 니트로,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$ 알킬 $C(O)-$ ,  $-(CH_2)_n-NR_eR_d$ ,  $R_4-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ ,  $R_4-S(O)_m-NR_e-$ ,  $R_4-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ ,  $-NR_f-C(O)-R_e$ ,  $-(CH_2)_x-C(O)-(CH_2)_n-NR_eR_d$ , 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고,  $R_b$ 는 각각, 가능한 경우 임의로 할로젠화되거나, 1 내지 3개의  $C_{1-6}$  알킬, 하이드록실,  $C_{1-6}$  아실,  $C_{1-6}$  알콕시카보닐,  $C_{1-6}$  알킬- $S(O)_m-$ , 아릴 또는 카복실로 치환되고;
- [0023]  $R_c$  및  $R_d$ 는 각각 독립적으로, 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  아실,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬, 시아노- $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알킬 $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알킬설포닐,  $C_{1-6}$  알콕시카보닐 $C_{0-3}$ 알킬,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$  또는  $-(CH_2)_n-NR_eR_f$ 이고;
- [0024]  $R_e$  및  $R_f$ 는 각각 독립적으로, 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알콕시 $C_{1-6}$ 알킬, 모노- 또는 디 $C_{1-6}$ 알킬아미노 $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{1-6}$  아실이고;
- [0025]  $R_1$ 는 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 $(CH_2)_{0-1}$ , 모노- 또는 디- $C_{1-6}$  알킬아미노, 모노- 또는 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노 $(CH_2)_{2-3}N(R_e)-$ , 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들은 각각 1 내지 3개의  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 카복실,  $-C(O)NR_eR_f$ , 아미노, 모노- 또는 디- $C_{1-6}$  알킬아미노,  $C_{1-6}$  알콕시카보닐 또는  $C_{1-6}$  아실아미노로 임의로 치환되고;
- [0026]  $n$  및  $x$ 는 독립적으로 0 내지 3이고;
- [0027]  $m$ 은 각각 독립적으로 0 내지 2이다.
- [0028] 본 발명의 다른 양태에서,
- [0029]  $R_2$  및  $R_3$ 이 각각 독립적으로, 수소,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{1-6}$  알케닐이고, 여기서, 상기  $C_{1-6}$  알킬 또는 알케닐은 임의로 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되거나, 하이드록실,  $-CO_2C_{1-6}$  알킬,  $-C(O)N(R_e)(R_f)$ ,  $-N(R_e)(R_f)$  및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환되고;
- [0030]  $R_c$  및  $R_d$ 가 각각 독립적으로, 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  아실,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알킬 $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알킬설포닐,  $C_{1-6}$  알콕시카보닐 $C_{0-3}$ 알킬 또는  $-(CH_2)_n-NR_eR_f$ 인, 바로 위에 제공된 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0031] 본 발명의 또 다른 양태에서,
- [0032]  $W$ 가 탄소이고  $Y$ 가 질소이고;
- [0033]  $Ar_1$ 이 페닐, 사이클로헥실 또는 테트라하이드로피라닐이고, 여기서, 이들은 각각 1 내지 3개의  $R_a$ 로 임의로 치환되고;
- [0034]  $Ar_2$ 가 페닐, 피리딜, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티오펜릴, 티아졸릴, 사이클로헥실, 피페리딘릴, 모르폴리닐 또는 피페라지닐이고, 이들은 각각 1 내지 3개의  $R_b$ 로 임의로 치환되고;
- [0035]  $R_1$ 이 수소이고;
- [0036]  $R_2$ 가 수소,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{1-6}$  알케닐이고, 여기서, 상기  $C_{1-6}$ 알킬 또는 알케닐은 임의로 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되거나, 하이드록실,  $-CO_2C_{1-6}$ 알킬,  $-C(O)N(R_e)(R_f)$ ,  $-N(R_e)(R_f)$ , 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 피페리딘릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환되고;

- [0037]  $R_3$ 이 수소이고;
- [0038]  $R_a$ 가  $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{1-3}$ 알콕시, 메틸설포닐, 모노- 또는 디- $C_{1-3}$ 알킬아미노,  $C_{1-3}$ 아실,  $C_{1-3}$ 아실아미노,  $C_{1-3}$ 디알킬아미노카보닐, 할로젠, 시아노 또는 니트로이고;
- [0039]  $R_b$ 가 하이드록실, 카복실, 할로젠,  $-(CH_2)_n-CN$ ,  $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}$ 알킬, 니트로,  $-SO_3H$ ,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-10}$ 사이클로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알킬C(O)-,  $-(CH_2)_n-NR_cR_d$ ,  $R_4-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ ,  $R_4-S(O)_m-NR_e-$ ,  $R_4-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ ,  $-NR_f-C(O)-R_e$ ,  $-(CH_2)_x-C(O)-(CH_2)_n-NR_cR_d$ , 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고,  $R_b$ 는 각각, 가능한 경우 임의로 할로젠화되거나, 1 내지 3개의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 아실,  $C_{1-6}$ 알콕시카보닐,  $C_{1-6}$ 알킬-S(O)<sub>m</sub>-, 아릴 또는 카복실로 치환되고;
- [0040]  $R_c$  및  $R_d$ 는 각각 독립적으로, 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 아실,  $C_{3-10}$ 사이클로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 하이드록시 $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알킬 $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알킬설포닐,  $C_{1-6}$ 알콕시카보닐 $C_{0-3}$ 알킬 또는  $-(CH_2)_n-NR_cR_f$ 이고;
- [0041]  $R_e$  및  $R_f$ 는 각각 독립적으로, 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-10}$ 사이클로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알콕시 $C_{1-6}$ 알킬, 모노- 또는 디 $C_{1-6}$ 알킬아미노 $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시 $C_{1-6}$ 알킬 또는  $C_{1-6}$ 아실이고;
- [0042]  $R_f$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 $(CH_2)_{0-1}$ , 모노- 또는 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노, 모노- 또는 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노 $(CH_2)_{2-3}N(C_{1-6}알킬)-$ , 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들은 각각 1 내지 2개의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 카복실,  $-C(O)NR_cR_f$ , 아미노, 모노- 또는 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $C_{1-6}$ 알콕시카보닐 또는  $C_{1-6}$ 아실아미노로 임의로 치환되는, 바로 위에 제공된 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0043] 본 발명의 추가의 양태에서,
- [0044]  $Ar_1$ 이 1 내지 2개의  $R_a$ 로 치환된 페닐이고;
- [0045]  $Ar_2$ 가 페닐, 피리딜, 피라졸릴, 티오펜, 티아졸릴, 사이클로헥실 또는 피페리디닐이고, 이들은 각각 1 내지 2개의  $R_b$ 로 임의로 치환되고;
- [0046]  $R_2$ 가 수소,  $C_{1-3}$ 알킬,  $-CH_2-CH=CH_2$ , 또는  $-CF_3$ 이고, 여기서, 상기  $C_{1-3}$ 알킬은 하이드록실,  $-CO_2C_{1-6}$ 알킬,  $-C(O)N(R_e)(R_f)$ ,  $-N(R_e)(R_f)$  및 모르폴리닐로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;
- [0047]  $R_a$ 가 모노- 또는 디- $C_{1-3}$ 알킬아미노, 할로젠 또는 니트로이고;
- [0048]  $R_b$ 가 하이드록실, 카복실,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-SO_3H$ ,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $CH_3C(O)-$ ,  $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}$ 알킬,  $-NR_cR_d$ ,  $R_4-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ ,  $R_4-S(O)_2-NR_e-$ ,  $R_4-NR_e-S(O)_2(CH_2)_{0-1}-$ ,  $-NR_f-C(O)-R_e$ ,  $-C(O)_2NH_2$ , 모르폴리닐 또는 테트라졸릴이고;
- [0049]  $R_c$  및  $R_d$ 가 각각 독립적으로, 수소,  $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{1-3}$ 아실 또는  $C_{1-6}$ 알콕시카보닐 $C_{0-3}$ 알킬이고;
- [0050]  $R_e$  및  $R_f$ 가 각각 독립적으로, 수소,  $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{1-3}$ 알콕시 $C_{1-3}$ 알킬 또는 모노- 또는 디 $C_{1-3}$ 알킬아미노 $C_{1-3}$ 알킬이고;
- [0051]  $R_4$ 가 수소,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $-N(CH_3)_2$ ,  $(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)-$  또는 헤테로사이클릴 $(CH_2)_{0-1}$ 이고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴은 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐 및 1,1-디옥소-피라이드로-1,2-티아진-2-일로로부터 선택되고,  $R_4$ 는 각각  $-OCH_3$ , 하이드록실, 옥소, 카복실,  $-C(O)NH_2$ , 아미노,  $-N(CH_3)_2$  또는  $C_{1-2}$ 알콕시카보닐로 임의로 치환되는, 바로 위에 제공된 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0052] 본 발명의 또 다른 양태에서,
- [0053]  $R_2$ 가 수소,  $C_1$ 알킬,  $C_2$ 알킬,  $C_3$ 알킬,  $-CH_2-CH=CH_2$  또는  $-CF_3$ 이고, 여기서, 상기  $C_1$ 알킬,  $C_2$ 알킬, 또는  $C_3$ 알킬은 하이드록실 및  $-CO_2C_{1-3}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

- [0054]  $R_a$ 가 -F 또는 -Cl이고;
- [0055]  $R_b$ 가 하이드록실, -F, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -CN, -SO<sub>3</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>알킬, -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>-, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>e</sub>-, R<sub>4</sub>-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, -C(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 모르폴리닐 또는 테트라졸릴이고;
- [0056] R<sub>c</sub> 및 R<sub>d</sub>가 각각 독립적으로, 수소, CH<sub>3</sub> 또는 CH<sub>3</sub>C(O)-이고;
- [0057] R<sub>e</sub> 및 R<sub>f</sub>가 각각 독립적으로, 수소, -CH<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>이고;
- [0058] R<sub>4</sub>가 수소, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)- 또는 헤테로사이클릴이고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴은 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐 및 1,1-디옥소-피하이드로-1,2-티아진-2-일로부터 선택되고, R<sub>4</sub>는 각각 -OCH<sub>3</sub>, 하이드록실, 옥소, 아미노, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 C<sub>1-2</sub> 알콕시카보닐로 임의로 치환되는, 바로 위에 제공된 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0059] 본 발명의 또 다른 양태에서,
- [0060] R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>이 각각 독립적으로, 수소가거나, 또는 임의로 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되거나, 시아노; C<sub>1-6</sub> 알콕시; 및 임의로 옥소로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬인, 상기 임의의 기타 양태와 함께 가장 광범위한 총체적인 양태에서 제공된 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0061] 본 발명의 또 다른 양태에서,
- [0062] R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>이 각각 독립적으로, 수소가거나, 또는 임의로 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되거나, 시아노; C<sub>1-3</sub> 알콕시; 및 옥소로 각각 임의로 치환된 디옥솔라닐, 테트라하이드로피라닐, 디옥사닐, 테트라하이드로푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조피라닐 및 벤조디옥솔릴로부터 선택된 헤테로사이클릴로부터 선택된 하나의 그룹으로 치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬인, 바로 위에 제공된 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0063] 본 발명의 또 다른 양태에서,
- [0064] R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>이 각각 독립적으로, 수소가거나, 또는 임의로 부분적으로 또는 완전히 할로젠화되거나, 시아노; C<sub>1-3</sub> 알콕시; 및 임의로 옥소로 치환된 디옥솔라닐로부터 선택된 하나의 그룹으로 치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬인, 바로 위에 제공된 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0065] 본 발명의 또 다른 양태에서,
- [0066] R<sub>c</sub>가 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고, R<sub>d</sub>가 시아노-C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>이고;
- [0067] R<sub>e</sub> 및 R<sub>f</sub>가 각각 독립적으로, 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬인, 상기 임의의 기타 양태와 함께 가장 광범위한 총체적인 양태에서 제공된 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0068] 본 발명의 또 다른 양태에서,
- [0069] Ar<sub>2</sub>가 피리딜이고;
- [0070] R<sub>b</sub>가 하이드록실로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬인, 상기 임의의 기타 양태와 함께 가장 광범위한 총체적인 양태에서 제공된 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0071] 본 발명의 또 다른 양태에서,
- [0072] Ar<sub>2</sub>가



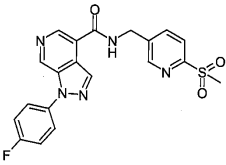
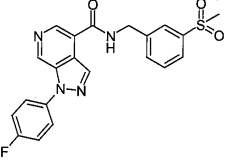
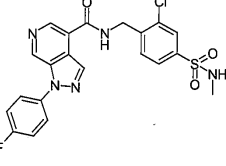
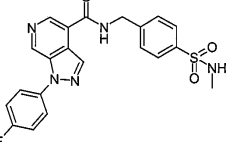
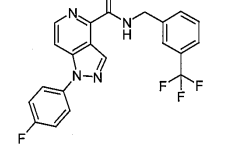
[0073] 인 상기 임의의 기타 양태와 함께 가장 광범위한 총체적인 양태에서 제공된 화학식 I의 화합물이 제공된다.

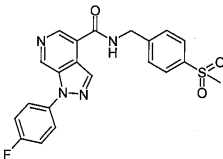
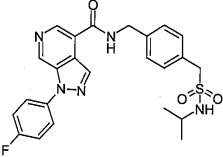
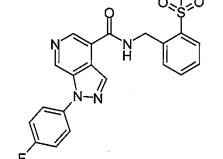
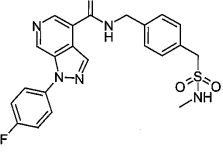
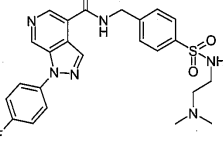
[0074] 다음은 일반적인 합성 반응식, 실시예 및 당해 기술 분야에서 공지된 방법에 의해 제조될 수 있는 본 발명의 대표적인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염이다.

[0075] 표 I

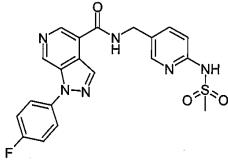
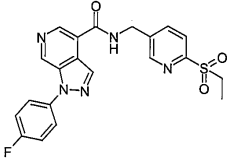
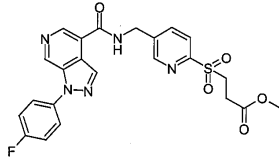
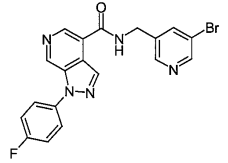
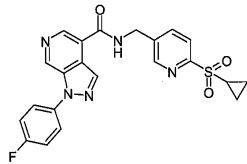
구조	명칭	HPLC-MS <sup>a,b</sup>	
		[M+H] <sup>+</sup>	RT (min)
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3-트리플루오로메틸-벤질아미드	415.4	1.74
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-시아노-피리딘-4-일메틸)-아미드	373.6	1.42
	1-(4-플루오로페닐)-6-옥시-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3-트리플루오로메틸-벤질아미드	431.6	1.58
	1-(4-플루오로페닐)-6-메틸-4-(3-트리플루오로메틸-벤질카바모일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6-이움; 요오다이드	429.6	1.77
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-브로모피리딘-3-일메틸)-아미드	428.4	1.52

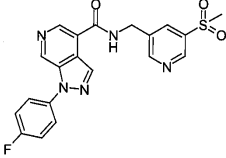
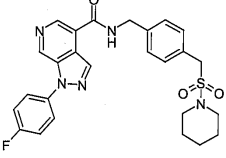
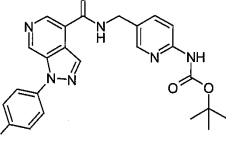
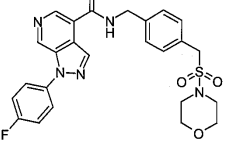
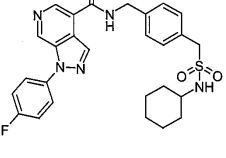
[0076]

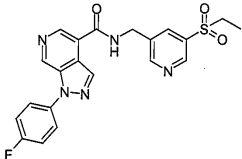
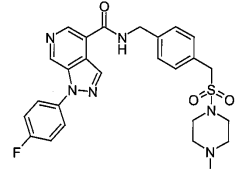
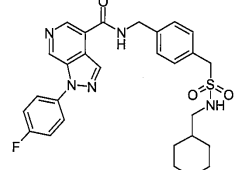
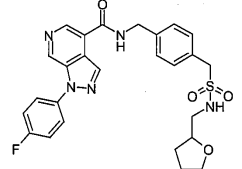
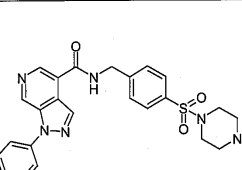
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-메탄설폰닐-피리딘-3-일메틸)-아미드	426.6	1.34
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3-메탄설폰닐-벤질아미드	425.4	1.39
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 2-클로로-4-메틸설파모일-벤질아미드	474.5	1.54
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-메틸설파모일-벤질아미드	440.6	1.43
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-카복실산 3-트리플루오로메틸-벤질아미드	415.5	1.08

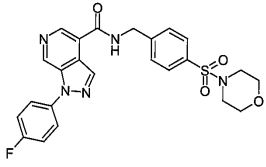
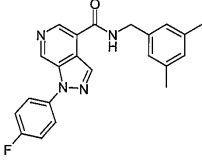
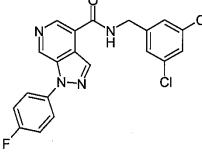
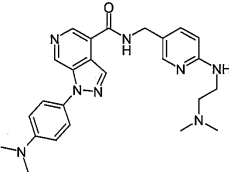
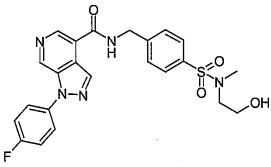
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-메탄설폰닐-벤질아미드	425.6	1.42
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(이소프로필설폰파모일-메틸)-벤질아미드	482.7	1.55
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 2-메탄설폰닐-벤질아미드	425.7	1.49
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-메틸설폰파모일메틸-벤질아미드	454.7	1.42
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(2-디메틸아미노-에틸설폰파모일)-벤질아미드	497.7	2.29

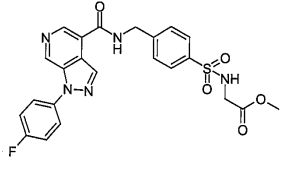
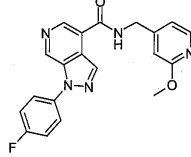
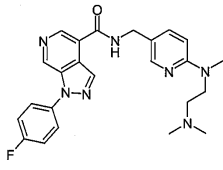
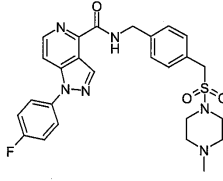
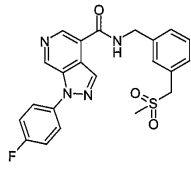


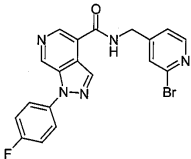
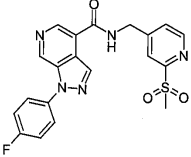
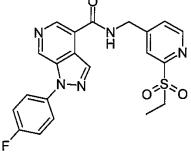
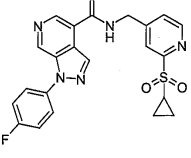
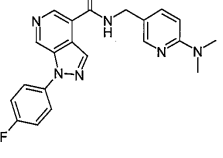
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-메탄설폰닐아미노-피리딘-3-일메틸)-아미드	441.6	1.25
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-에탄설폰닐-피리딘-3-일메틸)-아미드	440.7	1.37
	3-[5-({[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-메틸)-피리딘-2-설폰닐]-프로피온산 메틸 에스테르	498.7	1.42
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (5-브로모피리딘-3-일메틸)-아미드	426.6/428.6	1.49
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-사이클로프로판설폰닐-피리딘-3-일메틸)-아미드	452.6	1.40

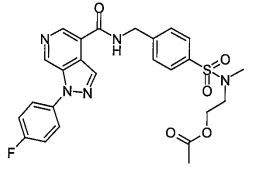
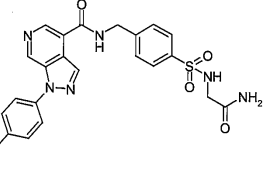
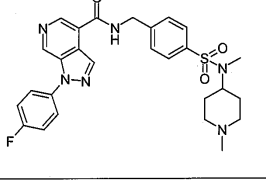
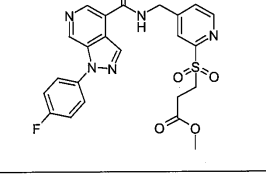
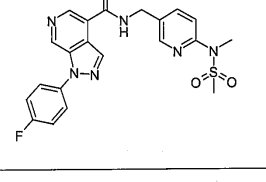
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (5-메탄설폰닐-피리딘-3-일메틸)-아미드	426.7	1.28
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(피페리딘-1-설폰닐메틸)-벤질아미드	508.8	1.64
	[5-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-메틸]-피리딘-2-일]-카바산 3-tert-부틸 에스테르	463.7	1.52
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(모르폴린-4-설폰닐메틸)-벤질아미드	510.8	1.46
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-사이클로헥실설폰아미드 메틸-벤질아미드	522.8	1.66

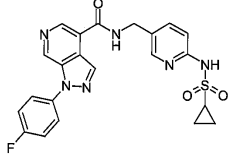
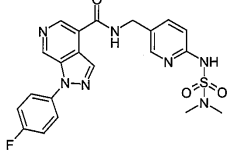
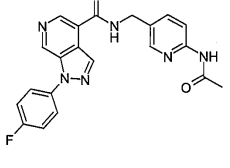
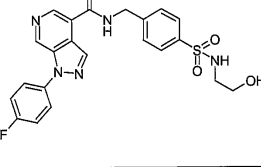
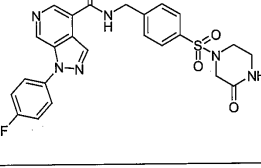
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (5-에탄설폰닐-피리딘-3-일메틸)-아미드	440.7	1.33
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-설폰닐메틸)-벤질아미드	522.1	1.22
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-[(사이클로헥실메틸-설퍼모일)-메틸]-벤질아미드	536.9	1.75
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-[[테트라하이드로-푸란-2-일메틸]-설퍼모일]-메틸}-벤질아미드	524.8	1.46
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-설폰닐)-벤질아미드	509.7	1.35

	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(모르폴린-4-설포닐)-벤질아미드	496.3	1.51
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3,5-디메틸-벤질아미드	375.8	1.74
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3,5-디클로로-벤질아미드	415.7	1.82
	1-(4-디메틸아미노-페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미드	459.6	5.15
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-[(2-하이드록시-에틸)-메틸-설파모일]-벤질아미드	484.7	1.33

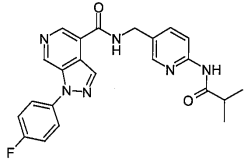
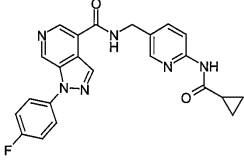
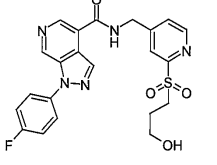
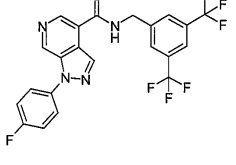
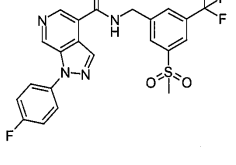
	[4-({1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐}-아미노)-벤젠설포닐아미노]-아세트산 메틸 에스테르	498.7	1.39
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메톡시-피리딘-4-일메틸)-아미드	378.7	1.38
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {6-[(2-디메틸아미노-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-3-일메틸}-아미드	448.8	1.06
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-설포닐메틸)-벤질아미드	523.8	1.40
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3-메탄설포닐메틸-벤질아미드	439.6	1.38

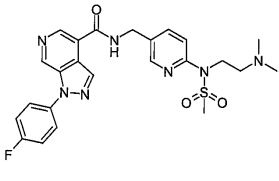
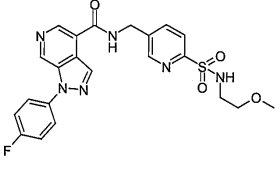
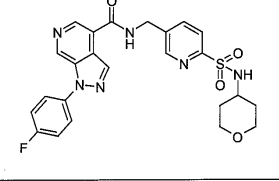
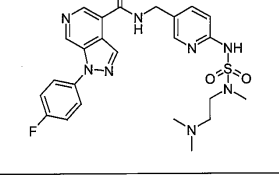
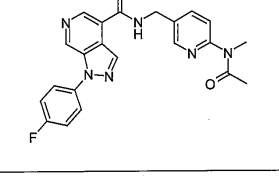
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-브로모피리딘-4-일메틸)-아미드	426.7/428.6	1.46
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설폰닐-피리딘-4-일메틸)-아미드	426.7	1.30
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-에탄설폰닐-피리딘-4-일메틸)-아미드	440.7	1.35
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-사이클로프로판설폰닐-피리딘-4-일메틸)-아미드	452.7	1.37
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-디메틸아미노-피리딘-3-일메틸)-아미드	391.7	1.17

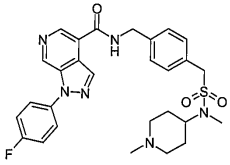
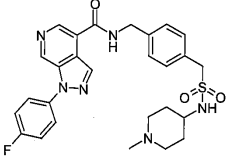
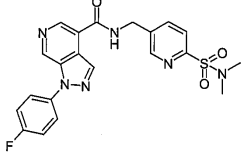
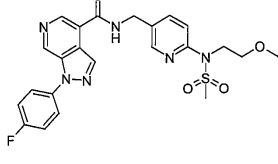
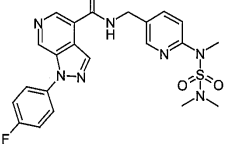
	아세트산 2-[[4-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-메틸]-벤젠설포닐]-메틸-아미노]-에틸 에스테르	526.7	1.47
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(카바모일메틸-설포모일)-벤질아미드	483.7	1.24
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-[메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-설포모일]-벤질아미드	537.7	1.25
	3-[4-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-메틸]-피리딘-2-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르	498.7	1.38
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(메탄설포닐-메틸-아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미드	455.7	1.38

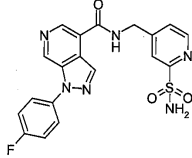
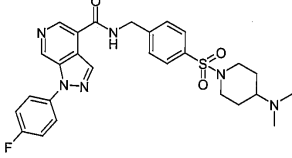
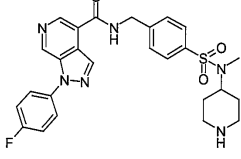
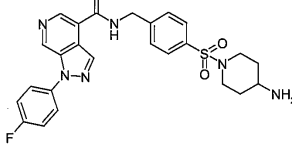
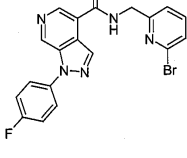
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-사이클로프로판설폰일아미노-피리딘-3-일메틸)-아미드	467.7	1.27
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(디메틸아미노-설폰일아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미드	470.5	1.30
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-아세틸아미노-피리딘-3-일메틸)-아미드	405.7	1.21
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(2-하이드록시-에틸설파모일)-벤질아미드	470.7	1.28
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(3-옥소-피페라진-1-설폰일)-벤질아미드	509.7	1.31

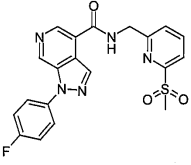
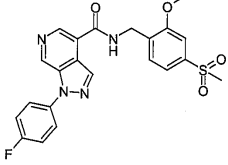
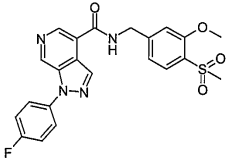
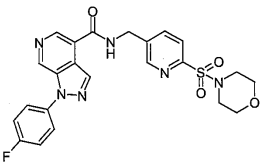
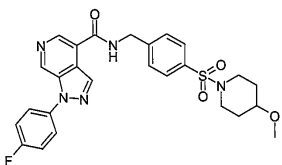


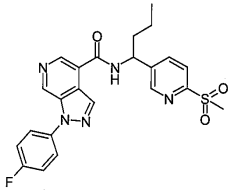
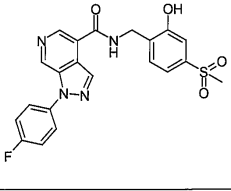
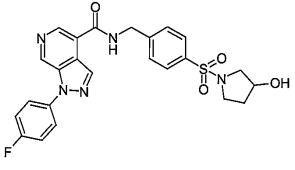
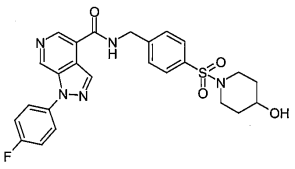
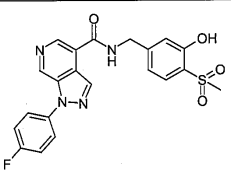
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (6-이소부티릴아미노-피리딘-3-일메틸)-아미드	433.7	1.34
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [6-(사이클로프로판카보닐-아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미드	431.7	1.31
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [2-(3-하이드록시-프로판-1-설포닐)-피리딘-4-일메틸]-아미드	470.6	1.22
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미드	483.7	1.86
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 3-메탄설포닐-5-트리플루오로메틸-벤질아미드	493.5	1.77

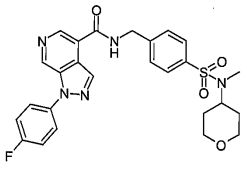
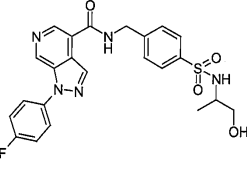
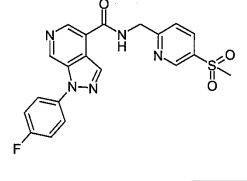
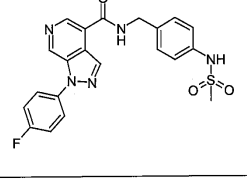
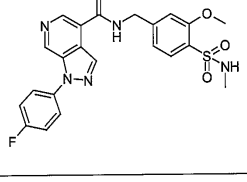
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {6-[(2-디메틸아미노-에틸)-메탄설포닐-아미노]-피리딘-3-일메틸}-아미드	512.7	1.19
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(2-메톡시-에틸설파모일)-피리딘-3-일메틸]-아미드	485.5	1.34
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(테트라하이드로피란-4-일설파모일)-피리딘-3-일메틸]-아미드	511.6	1.34
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(2-디메틸아미노에틸-1-메틸아미노-설포닐아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미드	527.7	1.08
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(아세틸-메틸-아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미드	419.7	1.23

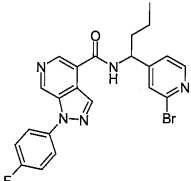
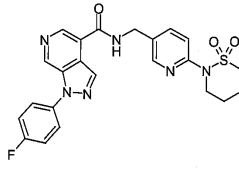
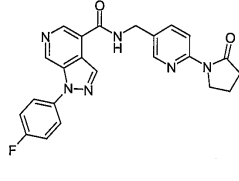
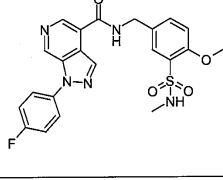
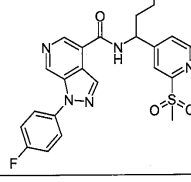
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-[[메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-설파모일]-메틸]-벤질아미드	551.8	1.20
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-[(1-메틸-피페리딘-4-일설파모일)-메틸]-벤질아미드	537.8	1.17
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (6-디메틸설파모일-피리딘-3-일메틸)-아미드	455.6	1.42
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {6-[메탄설포닐-(2-메톡시-에틸)-아미노]-피리딘-3-일메틸}-아미드	499.6	1.40
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [6-(디메틸아미노-설포닐메틸아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미드	484.6	1.44

	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-설파모일-피리딘-4-일메틸)-아미드	427.7	1.38
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-설포닐)-벤질아미드	537.7	1.16
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(메틸-피페리딘-4-일-설파모일)-벤질아미드	523.7	1.29
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(4-아미노-피페리딘-1-설포닐)-벤질아미드	509.7	1.15
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-브로모피리딘-2-일메틸)-아미드	426.5/428.4	1.73

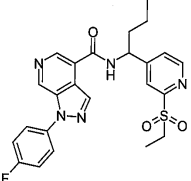
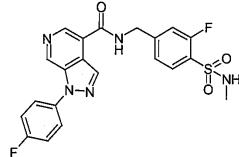
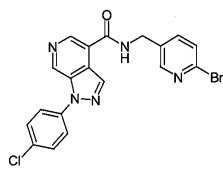
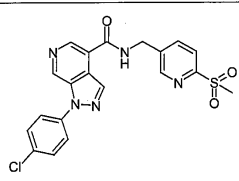
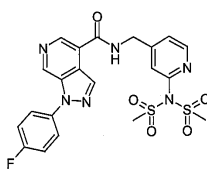
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 6-메탄설폰닐-피리딘-2-일메틸)-아미드	426.7	1.50
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-메탄설폰닐-2-메톡시-벤질아미드	454.0	1.40
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-메탄설폰닐-3-메톡시-벤질아미드	455.7	1.44
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 6-(모르폴린-4-설폰닐)-피리딘-3-일메틸]-아미드	497.6	1.40
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(4-메톡시-피페리딘-1-설폰닐)-벤질아미드	524.6	1.56

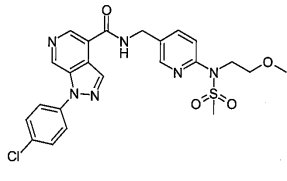
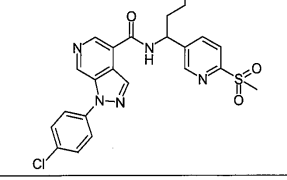
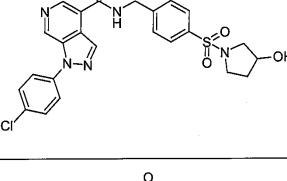
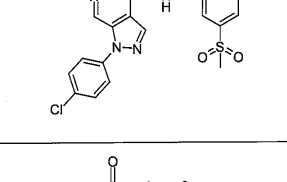
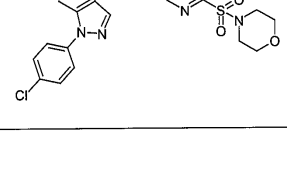
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(6-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	468.6	1.53
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 2-하이드록시-4-메탄설폰닐-벤질아미드	441.4	1.36
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(3-하이드록시-피롤리딘-1-설폰닐)-벤질아미드	496.7	1.43
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(4-하이드록시-피페리딘-1-설폰닐)-벤질아미드	510.8	1.45
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 3-하이드록시-4-메탄설폰닐-벤질아미드	441.4	1.39

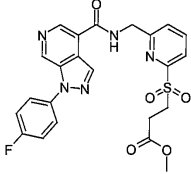
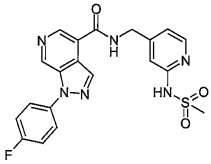
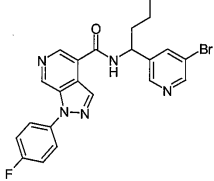
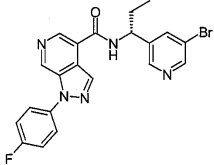
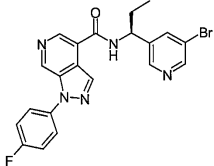
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(메틸-(테트라하이드로피란-4-일)-설파모일)-벤질아미드	524.9	1.60
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(2-하이드록시-1-메틸-에틸설파모일)-벤질아미드	484.8	1.42
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (5-메탄설폰닐-피리딘-2-일메틸)-아미드	426.7	1.29
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-메탄설폰닐아미노-벤질아미드	440.7	1.44
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3-메톡시-4-메틸설파모일-벤질아미드	470.7	1.45

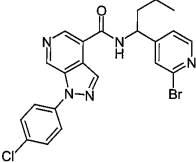
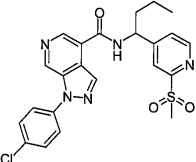
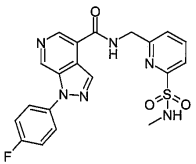
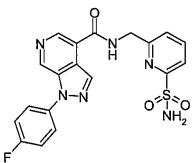
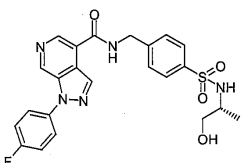
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모피리딘-4-일)-부틸]-아미드	468.6/470.6	1.77
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(1,1-디옥소-1λ <sup>6</sup> -피하이드로-1,2-티아진-2-일)-피리딘-3-일메틸]-아미드	481.6	1.46
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-피리딘-3-일메틸]-아미드	431.6	1.36
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-메톡시-3-메틸설파모일-벤질아미드	470.6	1.42
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드	468.6	1.59

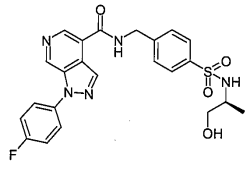
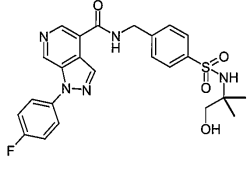
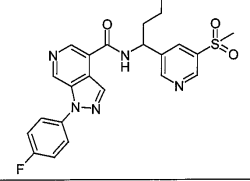
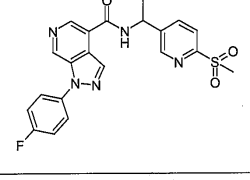
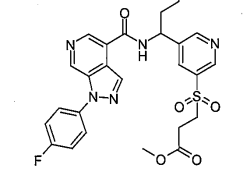


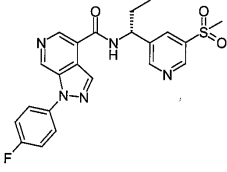
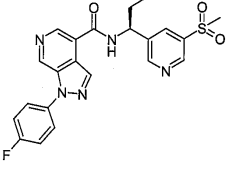
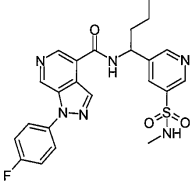
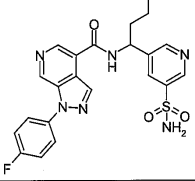
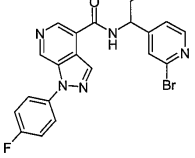
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-에탄설폰닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드	482.6	1.58
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3-플루오로-4-메틸설파모일-벤질아미드	458.7	1.64
	1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-브로모피리딘-3-일메틸)-아미드	444.5	1.66
	1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-메탄설폰닐-피리딘-3-일메틸)-아미드	440.0	1.19
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [2-(디메탄설폰닐)-아미노-피리딘-4-일메틸]-아미드	519.5	1.47

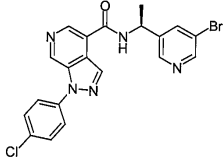
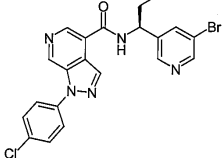
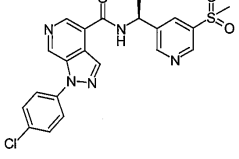
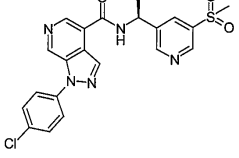
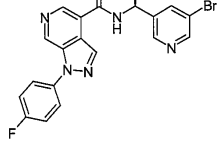
	1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {6-[메탄설포닐-(2-메톡시-에틸)-아미노]-피리딘-3-일메틸}-아미드	515.7	1.53
	1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(6-메탄설포닐-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	484.6	1.64
	1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(3-하이드록시-피롤리딘-1-설포닐)-벤질아미드	512.6	1.51
	1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 3-메탄설포닐-벤질아미드	439.0	1.24
	1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [6-(모르폴린-4-설포닐)-피리딘-3-일메틸]-아미드	512.5	1.70

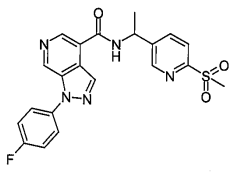
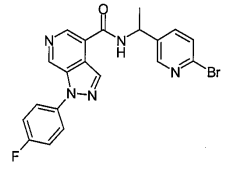
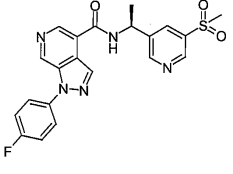
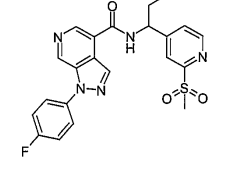
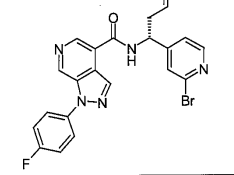
	<p>3-[6-({[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-메틸)-피리딘-2-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르</p>	<p>498.6</p>	<p>1.42</p>
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설포닐아미노-피리딘-4-일메틸)-아미드</p>	<p>441.6</p>	<p>1.33</p>
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(5-브로모피리딘-3-일)-부틸]-아미드</p>	<p>470.3</p>	<p>1.72</p>
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(5-브로모피리딘-3-일)-프로필]-아미드</p>	<p>454.6/456.6</p>	<p>1.69</p>
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)-프로필]-아미드</p>	<p>454.6/456.6</p>	<p>1.61</p>

	1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모피리딘-4-일)-부틸]-아미드	484.7	1.97
	1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드	484.8	1.64
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (6-메틸설파모일-피리딘-2-일메틸)-아미드	441.5	1.34
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (6-설파모일-피리딘-2-일메틸)-아미드	427.5	1.26
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(( <i>R</i> )-2-하이드록시-1-메틸-에틸설파모일)-벤질아미드	484.6	1.49

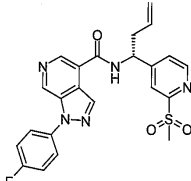
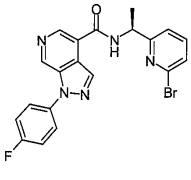
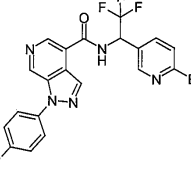
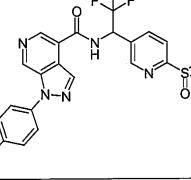
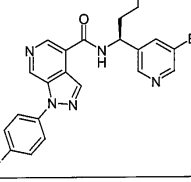
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(( <i>S</i> )-2-하이드록시-1-메틸-에틸설파모일)-벤질아미드	484.6	1.49
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸설파모일)-벤질아미드	498.6	1.37
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(5-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	468.3	1.50
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(6-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	454.6	1.45
	3-[5-(1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카보닐]-아미노}-부틸)-피리딘-3-설폰닐]-프로피온산 메틸 에스테르	540.3	1.57

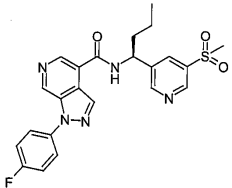
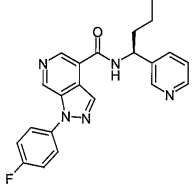
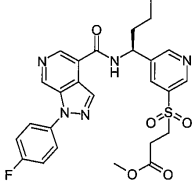
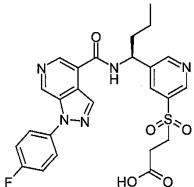
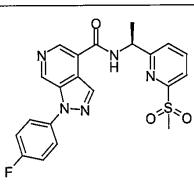
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(5-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	454.6	1.41
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	454.6	1.41
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(5-메틸설폰아미도-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	483.3	1.50
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(5-설파모일-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	469.3	1.42
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모피리딘-4-일)-프로필]-아미드	454.5/456.5	1.62

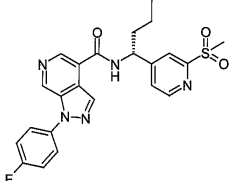
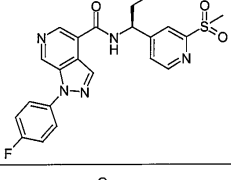
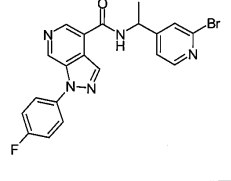
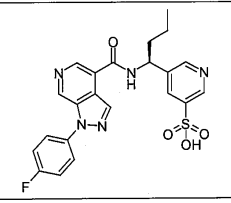
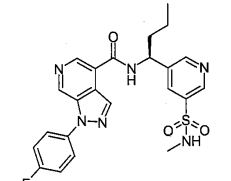
	1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)-에틸]-아미드	456.7/458.5	1.69
	1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)-프로필]-아미드	471.2	1.70
	1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드	456.1	1.54
	1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	470.6	1.51
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)-에틸]-아미드	440.6/442.6	1.54

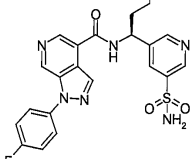
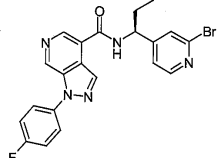
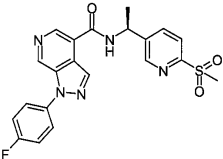
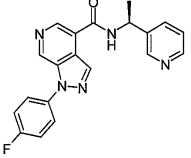
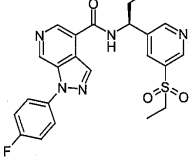
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(6-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드	440.6	1.37
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(6-브로모피리딘-3-일)-에틸]-아미드	442.5/443.5	1.55
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드	440.3	1.33
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	454.6	1.44
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(2-브로모피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드	468.5	1.66

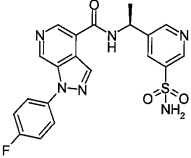
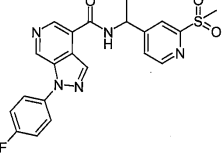
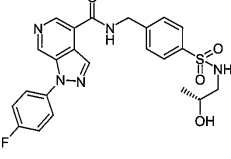
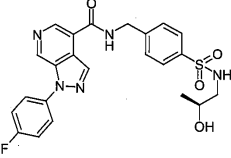
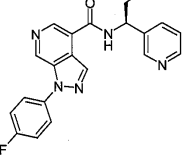


	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드	467.2	1.45
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-에틸]-아미드	440.6/442.6	1.64
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(6-브로모피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-아미드	494.5/496.5	1.73
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [2,2,2-트리플루오로-1-(6-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드	494.6	1.56
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)-부틸]-아미드	470.5	1.74

	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	468.3	1.49
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-피리딘-3-일-부틸)-아미드	390.3	1.32
	3-[5-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-부틸)-피리딘-3-설폰닐]-프로피온산 메틸 에스테르	540.3	1.57
	3-[5-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-부틸)-피리딘-3-설폰닐]-프로피온산	526.3	1.44
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-메탄설폰닐-피리딘-2-일)-에틸]-아미드	440.6	1.40

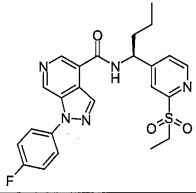
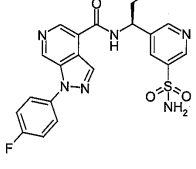
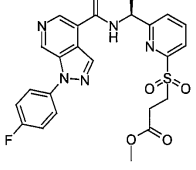
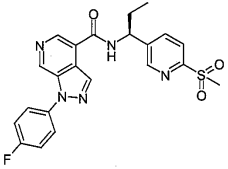
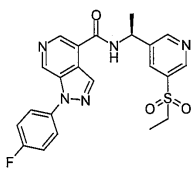
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>R</i> )-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드	468.6	1.53
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드	468.6	1.53
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모피리딘-4-일)-에틸]-아미드	440.5/442.5	1.53
	5-(( <i>S</i> )-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카보닐]-아미노)-부틸)-피리딘-3-설폰산	470.3	1.17
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(5-메틸설파모일-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	483.3	1.50

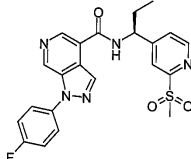
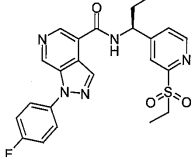
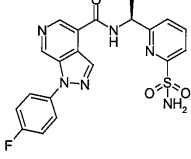
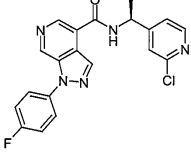
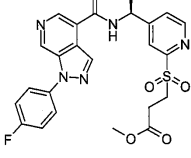
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-설파모일-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	469.3	1.42
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-브로모피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드	466.5/468.6	1.66
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드	440.6	1.37
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-피리딘-3-일-에틸)-아미드	362.7	1.12
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-에탄설폰닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	466.8	1.46

	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(5-설파모일-피리딘-3-일)-에틸]-아미드	441.6	1.28
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드	440.6	1.38
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(( <i>R</i> )-2-하이드록시-프로필설파모일)-벤질아미드	484.6	1.34
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(( <i>S</i> )-2-하이드록시-프로필설파모일)-벤질아미드	484.6	1.35
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (( <i>S</i> )-1-피리딘-3-일-프로필)-아미드	376.6	1.18

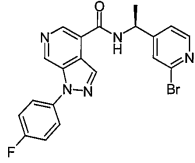
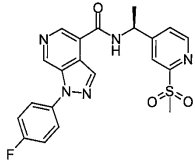
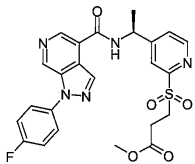
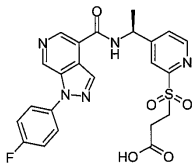
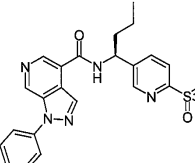
	3-[5-(( <i>S</i> )-1-([1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피리딘-3-설포닐]-프로피온산	512.6	1.37
	3-[5-(( <i>S</i> )-1-([1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피리딘-3-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르	526.6	1.48
	1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-에탄설포닐-피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드	480.6	1.53
	1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (( <i>S</i> )-1-피리딘-4-일-부트-3-에닐)-아미드	388.7	1.24
	1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (( <i>S</i> )-1-피리딘-2-일-에틸)-아미드	362.7	1.22

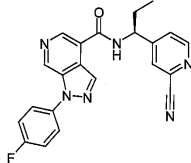
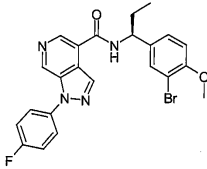
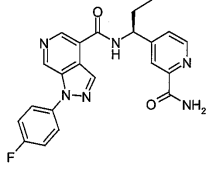
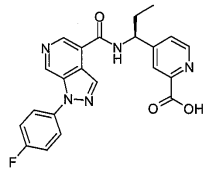
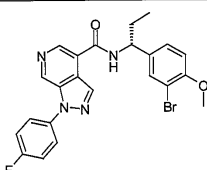
[0077]

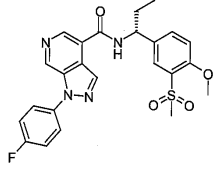
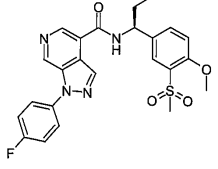
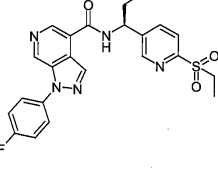
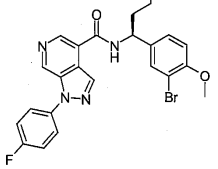
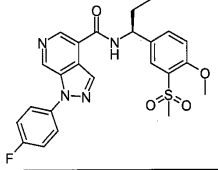
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-에탄설폰닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드	482.6	1.58
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-설파모일-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	455.6	1.35
	3-[6-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-에틸)-피리딘-2-설폰닐]-프로피온산 메틸 에스테르	512.6	1.48
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	454.6	1.44
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-에탄설폰닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드	454.6	1.39

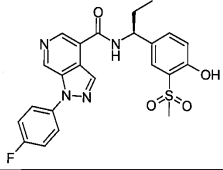
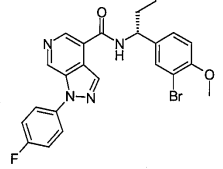
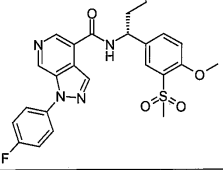
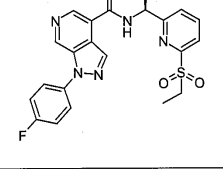
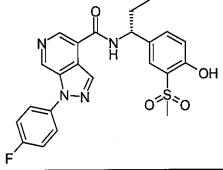
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-에탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	454.7	1.44
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-에탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	468.6	1.49
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-설파모일-피리딘-2-일)-에틸]-아미드	441.3	1.33
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-클로로피리딘-4-일)-프로필]-아미드	410.6	1.59
	3-[4-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피리딘-2-설폰닐]-프로피온산 메틸 에스테르	526.6	1.51

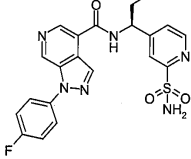
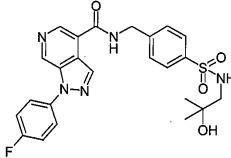
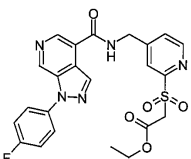
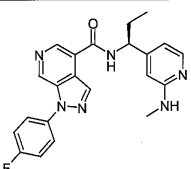
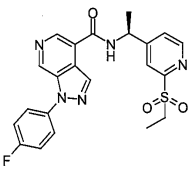


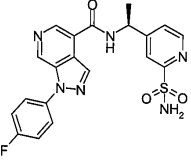
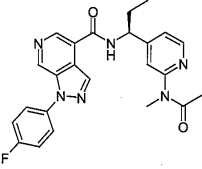
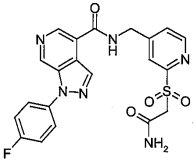
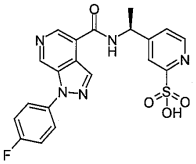
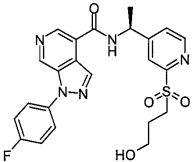
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-브로모피리딘-4-일)-에틸]-아미드	440.0	1.28
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드	420.0	1.15
	3-[4-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-에틸)-피리딘-2-설폰닐]-프로피온산 메틸 에스테르	512.3	1.43
	3-[4-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-에틸)-피리딘-2-설폰닐]-프로피온산	498.3	1.30
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	468.6	1.53

	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-시아노-4-에틸-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	401.6	1.51
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(3-브로모-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드	484.7	1.80
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-카바모일-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	419.7	1.36
	4-(( <i>S</i> )-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-피리딘-2-카복실산	420.6	1.18
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>R</i> )-1-(3-브로모-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드	485.6/485.6	1.81

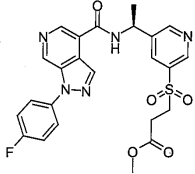
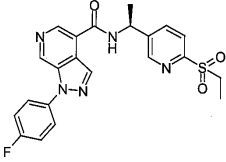
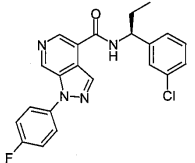
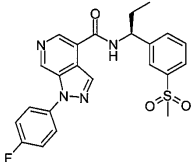
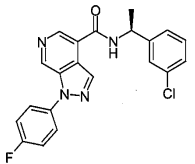
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(3-메탄설폰닐-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드	483.3	1.51
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(3-메탄설폰닐-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드	481.8	1.49
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-에탄설폰닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	468.6	1.49
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(3-브로모-4-메톡시-페닐)-부틸]-아미드	497.7	1.98
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(3-메탄설폰닐-4-메톡시-페닐)-부틸]-아미드	497.3	1.62

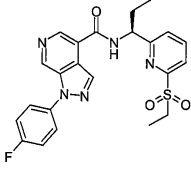
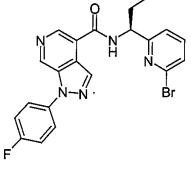
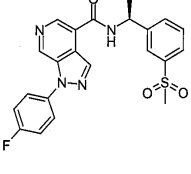
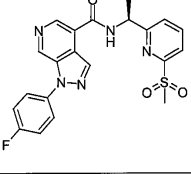
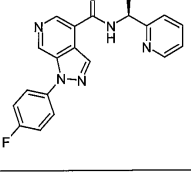
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-<i>c</i>]피리딘-4-카복실산 [(<i>S</i>)-1-(4-하이드록시-3-메탄설폰닐-페닐)-부틸]-아미드</p>	<p>493.6</p>	<p>1.53</p>
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-<i>c</i>]피리딘-4-카복실산 [(<i>R</i>)-1-(3-브로모-4-메톡시-페닐)-부틸]-아미드</p>	<p>497.8/499.6</p>	<p>1.97</p>
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-<i>c</i>]피리딘-4-카복실산 [(<i>R</i>)-1-(3-메탄설폰닐-4-메톡시-페닐)-부틸]-아미드</p>	<p>496.8</p>	<p>1.61</p>
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-<i>c</i>]피리딘-4-카복실산 [(<i>S</i>)-1-(6-에탄설폰닐-피리딘-2-일)-에틸]-아미드</p>	<p>454.6</p>	<p>1.46</p>
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-<i>c</i>]피리딘-4-카복실산 [(<i>R</i>)-1-(4-하이드록시-3-메탄설폰닐-페닐)-부틸]-아미드</p>	<p>483.7</p>	<p>1.52</p>

	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-설파모일-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	455.3	1.34
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(2-하이드록시-2-메틸-프로필설파모일)-벤질아미드	498.7	1.37
	[4-({[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-메틸)-피리딘-2-설포닐]-아세트산 에틸 에스테르	498.6	1.48
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메틸아미노-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	405.4	1.18
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-에탄설포닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드	454.3	1.40

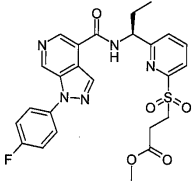
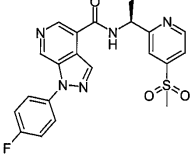
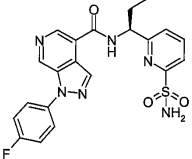
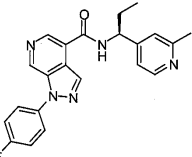
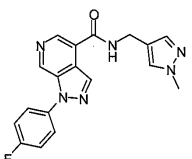
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-설파모일-피리딘-4-일)-에틸]-아미드	441.3	1.27
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-(아세틸-메틸-아미노)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드	447.8	1.36
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-카바모일메탄설포닐-피리딘-4-일메틸)-아미드	469.6	1.23
	4-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-에틸)-피리딘-2-설포산	442.3	1.06
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-(3-하이드록시-프로판-1-설포닐)-피리딘-4-일]-에틸}-아미드	484.4	1.28

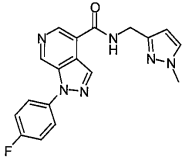
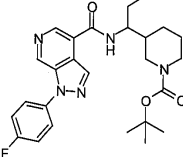
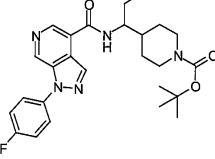
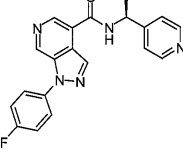
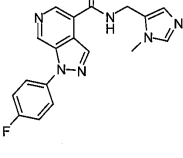
[0078]

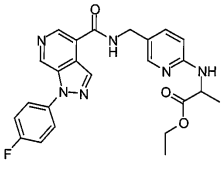
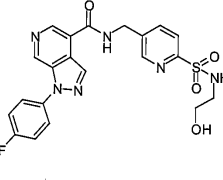
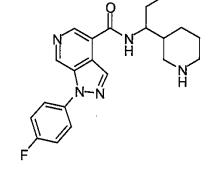
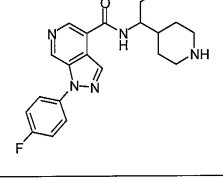
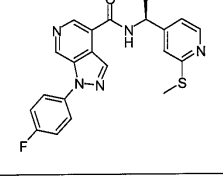
	3-[5-(( <i>S</i> )-1-([1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카보닐]-아미노)-에틸)-피리딘-3-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르	512.6	1.40
	1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(6-에탄설포닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드	454.6	1.40
	1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(3-클로로페닐)-프로필]-아미드	409.7	1.82
	1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(3-메탄설포닐-페닐)-프로필]-아미드	453.7	1.52
	1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(3-클로로페닐)-에틸]-아미드	395.7	1.75

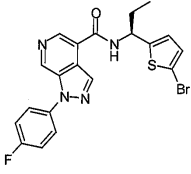
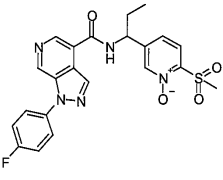
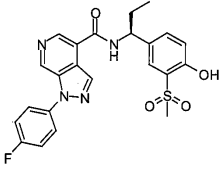
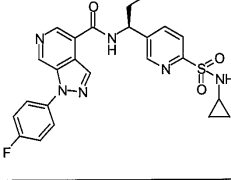
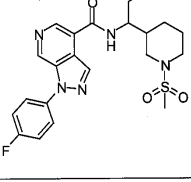
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(6-에탄설폰닐-피리딘-2-일)-프로필]-아미드	468.7	1.53
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(6-브로모피리딘-2-일)-프로필]-아미드	454.6/456.6	1.72
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(3-메탄설폰닐-페닐)-에틸]-아미드	439.7	1.46
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(6-메탄설폰닐-피리딘-2-일)-프로필]-아미드	454.7	1.48
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (( <i>S</i> )-1-피리딘-2-일-프로필)-아미드	376.7	1.34

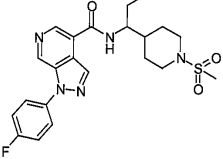
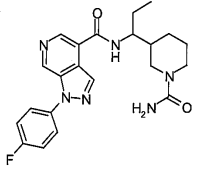
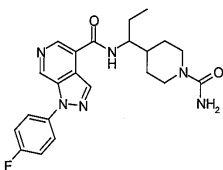
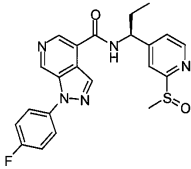
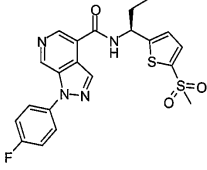


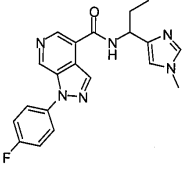
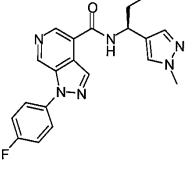
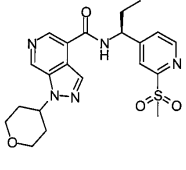
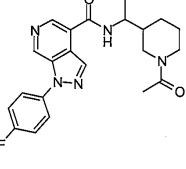
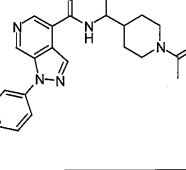
	3-[6-(( <i>S</i> )-1-([1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피리딘-2-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르	526.7	1.55
	1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(4-메탄설포닐-피리딘-2-일)-프로필]-아미드	454.6	1.45
	1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(6-설파모일-피리딘-2-일)-프로필]-아미드	455.7	1.40
	1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메틸-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	390.7	1.27
	1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일메틸)-아미드	351.7	1.25

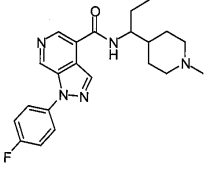
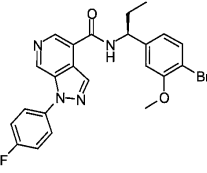
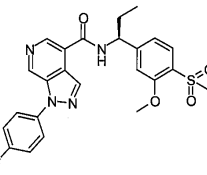
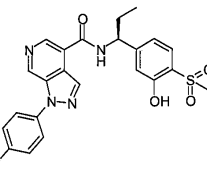
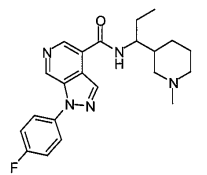
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (1-메틸-1H-피라졸-3-일메틸)-아미드	351.7	1.28
	3-(1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-피페리딘-1-카복실산 3-급-부틸 에스테르	482.5	1.78
	4-(1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-피페리딘-1-카복실산 3-급-부틸 에스테르	482.5	1.76
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-피리딘-4-일-프로필)-아미드	376.7	1.15
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (3-메틸-3H-이미다졸-4-일메틸)-아미드	351.7	1.12

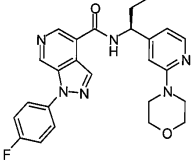
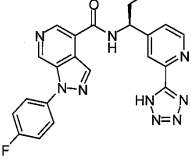
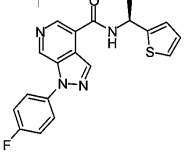
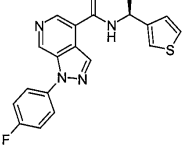
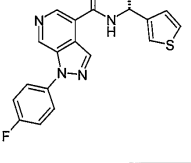
	2-[5-({[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카보닐]-아미노}-일아미노]-프로피온산 에틸 에스테르	463.6	1.34
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [6-(2-하이드록시-에틸설파모일)-피리딘-3-일메틸]-아미드	471.5	1.23
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (1-피페리딘-3-일-프로필)-아미드	382.4	1.11
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (1-피페리딘-3-일-프로필)-아미드	382.7	1.11
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메틸설파닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	422.4	1.56

	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(5-브로모-티오펜-2-일)-프로필]-아미드	459.6/461.6	1.86
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(6-메탄설폰닐-1-옥시-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	470.7	1.34
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(4-하이드록시-3-메탄설폰닐-페닐)-프로필]-아미드	469.7	1.44
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(6-사이클로프로필설폰아미드-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	495.7	1.50
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일)-프로필]-아미드	460.4	1.48

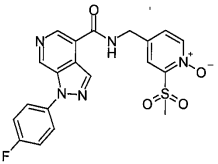
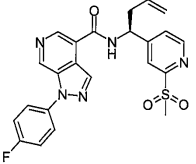
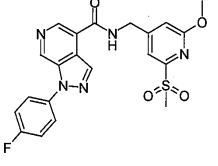
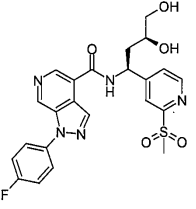
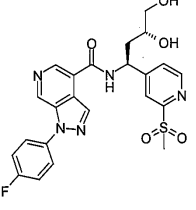
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드	460.4	1.44
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(1-카바모일-피페리딘-3-일)-프로필]-아미드	425.4	1.29
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(1-카바모일-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드	425.8	1.45
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	438.9	1.52
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(5-메탄설폰닐-티오펜-2-일)-프로필]-아미드	459.7	1.54

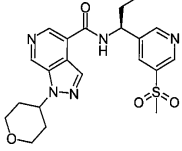
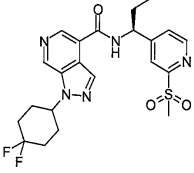
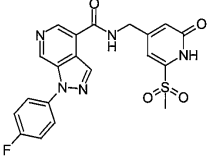
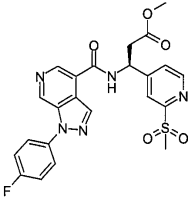
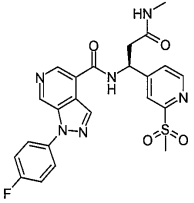
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-아미드	379.7	1.18
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-프로필]-아미드	379.7	1.38
	1-(테트라하이드로피란-4-일)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	444.8	1.16
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(1-아세틸-피페리딘-3-일)-프로필]-아미드	425.7	1.35
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(1-아세틸-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드	425.7	1.33

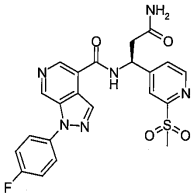
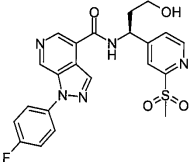
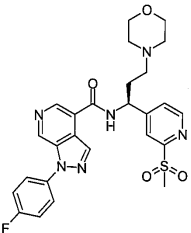
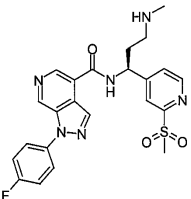
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드	396.4	1.00
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(4-브로모-3-메톡시-페닐)-프로필]-아미드	483.5/485.7	1.83
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(4-메탄설폰닐-3-메톡시-페닐)-프로필]-아미드	483.7	1.57
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(3-하이드록시-4-메탄설폰닐-페닐)-프로필]-아미드	469.7	1.44
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(1-메틸-피페리딘-3-일)-프로필]-아미드	396.4	1.10

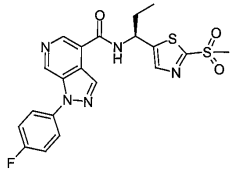
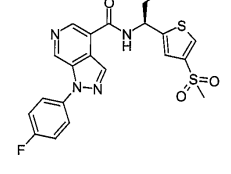
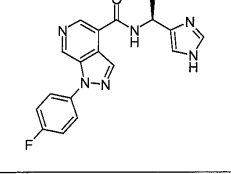
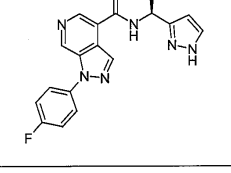
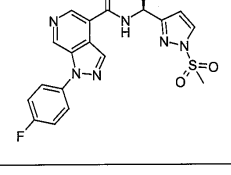
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	461.8	1.28
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-(1H-테트라졸-5-일)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드	444.8	1.38
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-티오펜-2-일-프로필)-아미드	381.6	1.68
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-티오펜-3-일-프로필)-아미드	381.7	1.69
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((R)-1-티오펜-3-일-프로필)-아미드	381.6	1.67

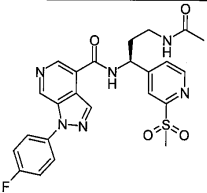
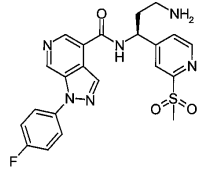
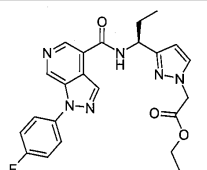
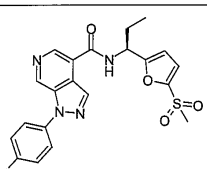
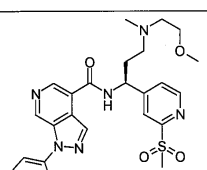


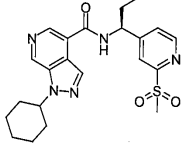
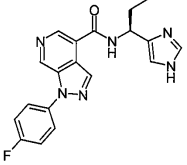
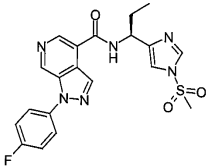
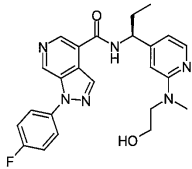
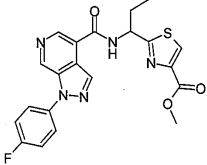
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설폰닐-1-옥시-피리딘-4-일메틸)-아미드	442.6	1.34
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드	466.8	1.49
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설폰닐-6-메톡시-피리딘-4-일메틸)-아미드	456.6	1.46
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(1S,3S)-3,4-디하이드록시-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드	500.8	1.20
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(1S,3R)-3,4-디하이드록시-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드	500.8	1.19

	1-(4-(테트라하이드로피란-4-일)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	444.8	1.14
	1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	478.8	1.43
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-메탄설폰닐-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일메틸)-아미드	442.7	1.28
	(S)-3-({[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-3-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로피온산 메틸 에스테르	498.7	1.39
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-2-메틸카바모일-에틸]-아미드	497.7	1.24

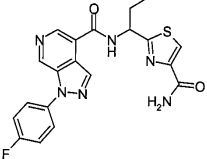
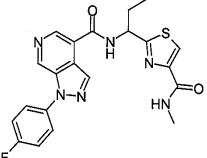
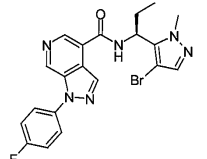
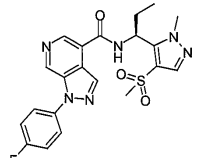
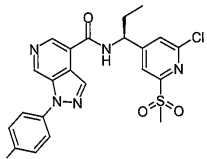
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-2-카바모일-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드</p>	<p>483.7</p>	<p>1.21</p>
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-3-하이드록시-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드</p>	<p>470.7</p>	<p>1.25</p>
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-3-모르폴린-4-일-프로필]-아미드</p>	<p>539.8</p>	<p>1.20</p>
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-3-메틸아미노-프로필]-아미드</p>	<p>483.8</p>	<p>1.18</p>

	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로필]-아미드</p>	<p>460.6</p>	<p>1.50</p>
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-메탄설폰닐-티오펜-2-일)-프로필]-아미드</p>	<p>459.6</p>	<p>1.49</p>
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(1H-이미다졸-4-일)-프로필]-아미드</p>	<p>365.7</p>	<p>1.11</p>
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(1H-피라졸-3-일)-프로필]-아미드</p>	<p>365.7</p>	<p>1.35</p>
	<p>1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(1-메탄설폰닐-1H-피라졸-3-일)-프로필]-아미드</p>	<p>443.7</p>	<p>1.54</p>

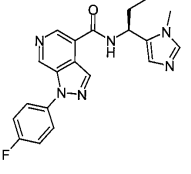
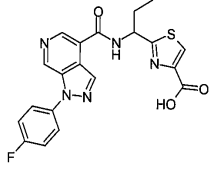
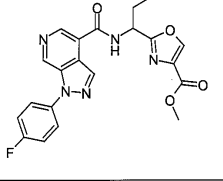
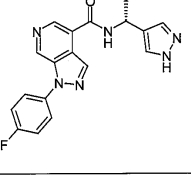
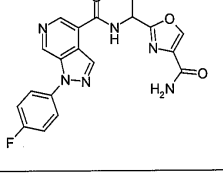
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-3-아세틸아미노-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	511.7	1.22
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-3-아미노-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	469.8	1.14
	[3-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피라졸-1-일]-아세트산 에틸 에스테르	452.1	1.84
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-메탄설폰닐-푸란-2-일)-프로필]-아미드	443.7	1.50
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-3-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-프로필}-아미드	541.8	1.19

	1-사이클로헥실-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	442.8	1.46
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(1H-이미다졸-4-일)-프로필]-아미드	365.7	1.11
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(1-메탄설폰닐-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-아미드	443.7	1.42
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (( <i>S</i> )-1-(2-(2-하이드록시-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-4-일)-프로필)-아미드	449.8	1.20
	2-(1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-티아졸-4-카복실산 메틸 에스테르	440.7	1.54

[0079]

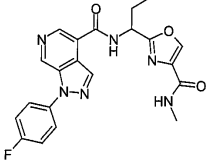
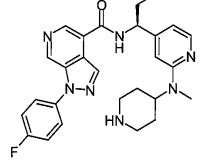
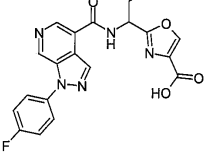
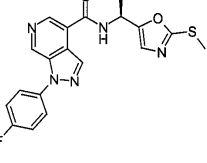
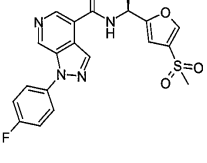
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-카바모일-티아졸-2-일)-프로필]-아미드	425.7	1.37
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-메틸카바모일-티아졸-2-일)-프로필]-아미드	439.7	1.43
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-프로필]-아미드	457.3/459.6	1.59
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-메탄설폰닐-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-프로필]-아미드	455.9	1.47
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-클로로-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	488.7	1.63

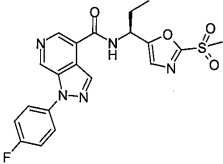
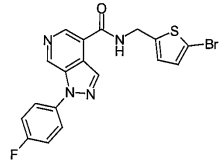
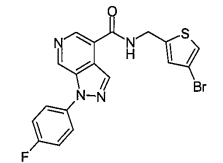
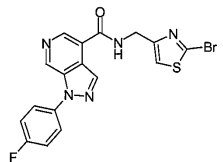
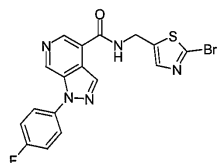
[0080]

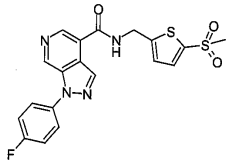
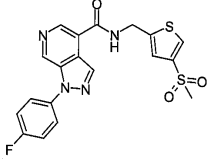
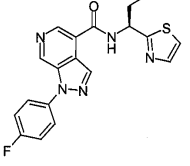
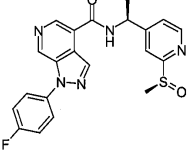
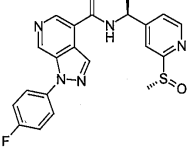
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(3-메틸-3 <i>H</i> -이미다졸-4-일)-프로필]-아미드	379.8	1.15
	2-(1-{[1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-티아졸-4-카복실산	426.6	1.36
	2-(( <i>S</i> )-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-옥사졸-4-카복실산 메틸 에스테르	424.7	1.50
	1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>R</i> )-1-(1 <i>H</i> -피라졸-4-일)-프로필]-아미드	365.8	1.32
	1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(4-카바모일-옥사졸-2-일)-프로필]-아미드	409.7	1.32

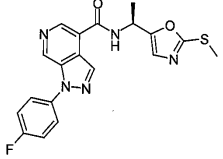
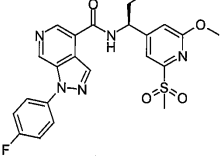
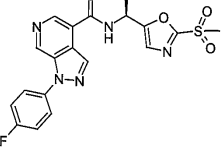
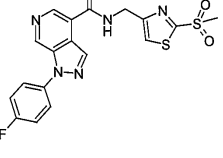
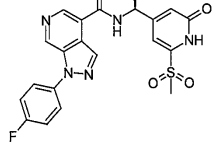
[0081]

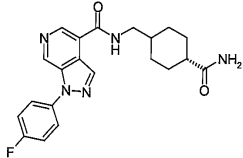
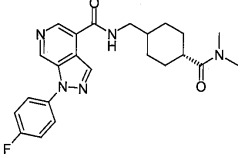
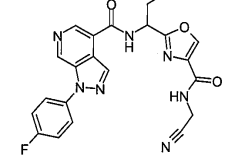
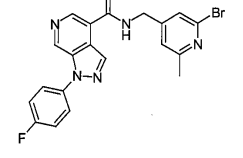
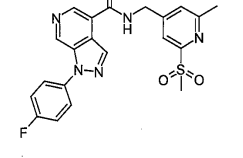


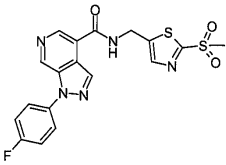
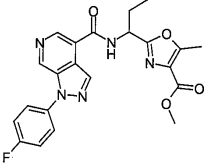
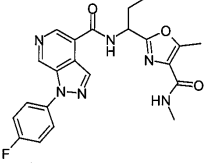
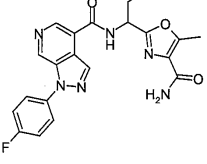
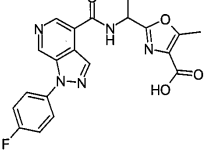
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(4-메틸카바모일-옥사졸-2-일)-프로필]-아미드	423.7	1.37
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-(메틸-피페리딘-4-일-아미노)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드	488.7	1.05
	2-{1-[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필}-옥사졸-4-카복실산	410.7	1.35
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메틸설파닐-옥사졸-5-일)-프로필]-아미드	412.7	1.59
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-메탄설포닐-푸란-2-일)-프로필]-아미드	443.7	1.51

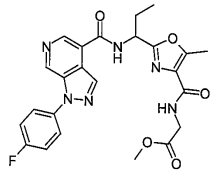
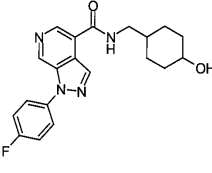
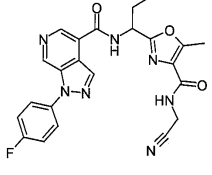
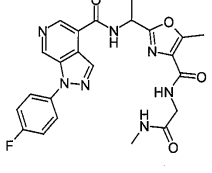
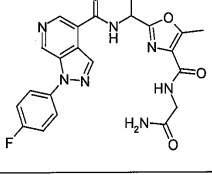
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-옥사졸-5-일)-프로필]-아미드	444.6	1.51
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (5-브로모-티오펜-2-일메틸)-아미드	431.5/433.5	1.74
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (4-브로모-티오펜-2-일메틸)-아미드	431.5/433.5	1.71
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-브로모-티아졸-4-일메틸)-아미드	432.5/434.5	1.55
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-브로모-티아졸-5-일메틸)-아미드	432.5/434.5	1.56

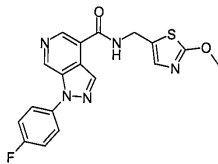
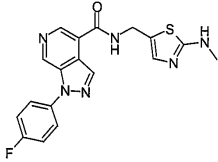
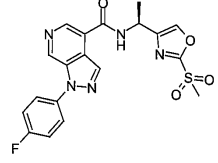
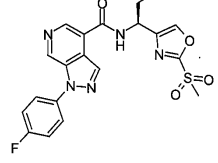
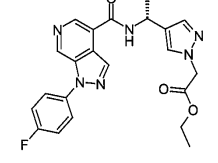
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (5-메탄설폰닐-티오펜-2-일메틸)-아미드	431.6	1.44
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (4-메탄설폰닐-티오펜-2-일메틸)-아미드	431.6	1.41
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-티아졸-2-일-프로필)-아미드	382.6	1.50
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-((S)-메탄설폰닐)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드	438.3	1.40
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(R)-1-[2-((R)-메탄설폰닐)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드	438.4	1.41

	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메틸설파닐-옥사졸-5-일)-에틸]-아미드	398.6	1.50
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-6-메톡시-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	484.6	1.60
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-옥사졸-5-일)-에틸]-아미드	430.6	1.43
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설폰닐-티아졸-4-일메틸)-아미드	432.6	1.39
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-메탄설폰닐-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-프로필]-아미드	470.7	1.41

	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (4-카바모일-사이클로헥실메틸)-아미드	396.3	1.32
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (4-디메틸카바모일-사이클로헥실메틸)-아미드	424.4	1.42
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {1-[4-(시아노메틸-카바모일)-옥사졸-2-일]-프로필}-아미드	448.7	1.43
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-브로모-6-메틸-피리딘-4-일메틸)-아미드	440.6 / 442.6	1.55
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설폰닐-6-메틸-피리딘-4-일메틸)-아미드	440.7	1.40

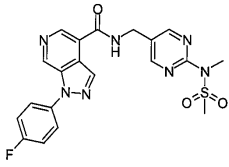
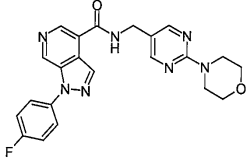
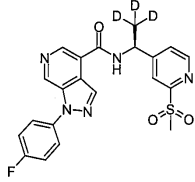
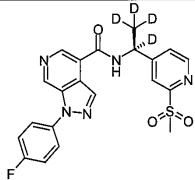
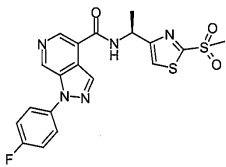
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설폰닐-티아졸-5-일메틸)-아미드	432.5	1.40
	2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-5-메틸-옥사졸-4-카복실산 메틸 에스테르	438.7	1.56
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(5-메틸-4-메틸카바모일-옥사졸-2-일)-프로필]-아미드	437.6	1.58
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(4-카바모일-5-메틸-옥사졸-2-일)-프로필]-아미드	423.8	1.51
	2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-5-메틸-옥사졸-4-카복실산	424.7	1.41

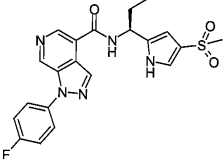
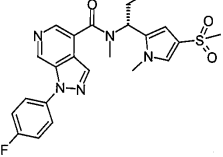
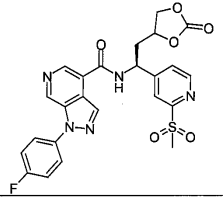
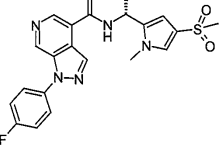
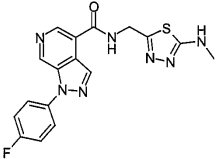
	{[2-(1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-5-메틸-옥사졸-4-카보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르	495.7	1.53
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (4-하이드록시-사이클로헥실메틸)-아미드	369.6	1.27
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {1-[4-(시아노메틸-카바모일)-5-메틸-옥사졸-2-일]-프로필}-아미드	462.7	1.49
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {1-[5-메틸-4-(메틸카바모일메틸-카바모일)-옥사졸-2-일]-프로필}-아미드	494.7	1.33
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {1-[4-(카바모일메틸-카바모일)-5-메틸-옥사졸-2-일]-프로필}-아미드	480.7	1.61

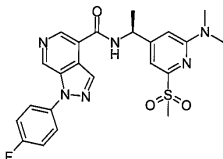
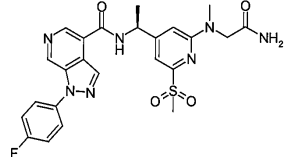
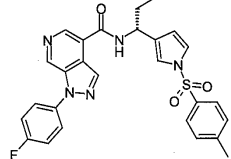
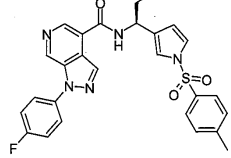
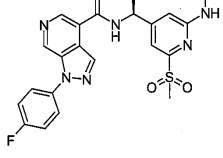
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메톡시-티아졸-5-일메틸)-아미드	384.7	1.73
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메틸아미노-티아졸-5-일메틸)-아미드	383.6	1.22
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-옥사졸-4-일)-에틸]-아미드	430.6	1.44
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-옥사졸-4-일)-프로필]-아미드	444.6	1.79
	[4-((R)-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-피라졸-1-일]-아세트산 에틸 에스테르	451.8	1.56

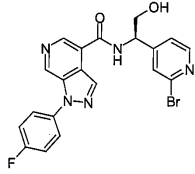
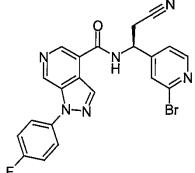
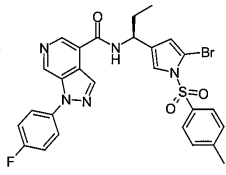
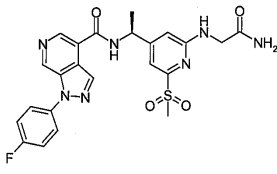
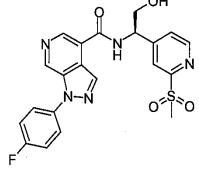


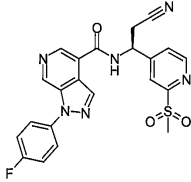
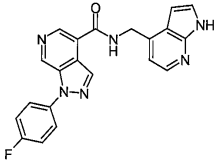
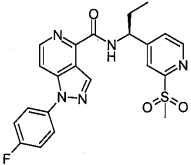
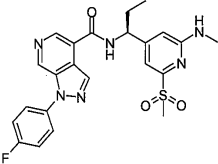
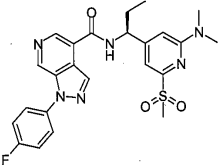
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(1H-피라졸-4-일)-프로필]-아미드	365.4	1.34
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {( <i>R</i> )-1-[1-(2-옥소-테트라하이드로-푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일]-프로필}-아미드	449.7	1.43
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-6-메톡시-피리딘-4-일)-에틸]-아미드	470.6	1.53
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(5-메탄설폰닐-티오펜-3-일)-프로필]-아미드	459.6	1.55
	[4-(( <i>S</i> )-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피라졸-1-일]-아세트산 에틸 에스테르	451.8	1.56

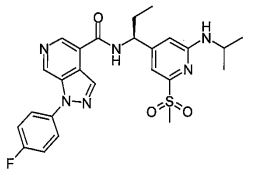
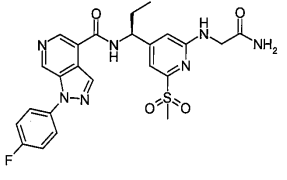
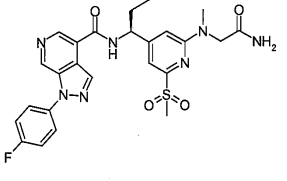
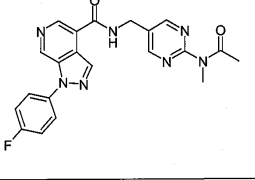
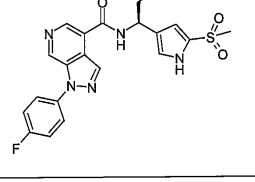
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [2-(메탄설포닐-메틸-아미노)-피리미딘-5-일메틸]-아미드	456.3	1.39
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일메틸)-아미드	434.7	1.41
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-에틸-2,2,2-D3]-아미드	443.7	1.39
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-에틸-1,2,2,2-D4]-아미드	444.7	1.38
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설포닐-티아졸-4-일)-에틸]-아미드	446.5	2.20

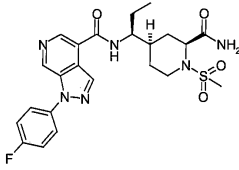
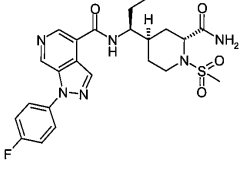
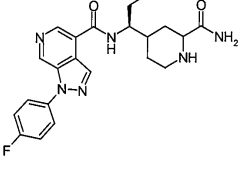
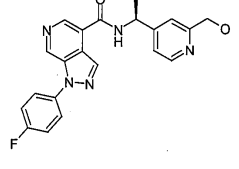
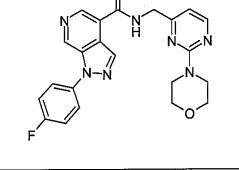
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-메탄설폰닐-1H-피롤-2-일)-프로필]-아미드	442.4	1.37
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(4-메탄설폰닐-1-메틸-1H-피롤-2-일)-프로필]-메틸-아미드	470.2	1.47
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-2-(2-옥소-1,3-디옥솔란-4-일)-에틸]-아미드	526.6	1.39
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(4-메탄설폰닐-1-메틸-1H-피롤-2-일)-프로필]-아미드	456.7	1.46
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (5-메틸아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일메틸)-아미드	384.7	1.25

	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-디메틸아미노-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드	483.7	1.56
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-(카바모일메틸-메틸아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일]-에틸}-아미드	526.7	1.32
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(R)-1-[1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-프로필}-아미드	518.7	1.95
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-프로필}-아미드	518.7	1.74
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-6-메틸아미노-피리딘-4-일)-에틸]-아미드	469.6	1.46

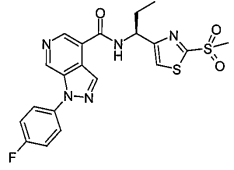
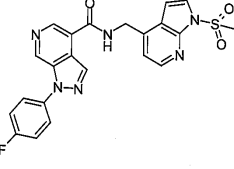
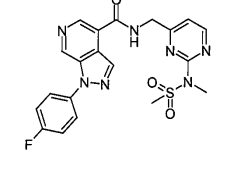
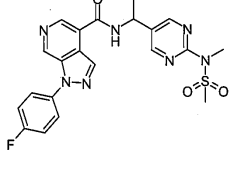
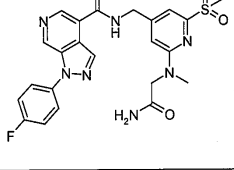
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-2-하이드록시-에틸]-아미드	456.5 / 458.5	1.35
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-2-시아노-에틸]-아미드	465.6/467.6	1.52
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[5-브로모-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤-3-일]-프로필}-아미드	596.6/598.4	1.98
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-(카바모일메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일]-에틸}-아미드	510.9	1.26
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-2-하이드록시-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드	456.6	1.26

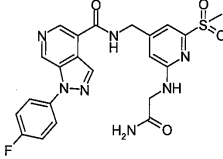
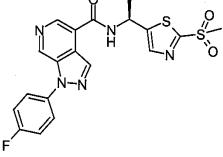
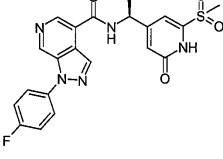
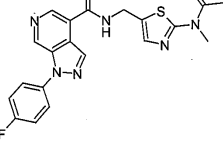
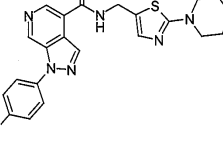
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-2-시아노-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드	465.6	1.39
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (1H-피롤로[2,3- <i>b</i> ]피리딘-4-일메틸)-아미드	387.7	1.24
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[4,3- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	454.7	1.64
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-6-메틸아미노-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	483.7	1.51
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-디메틸아미노-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	497.7	1.56

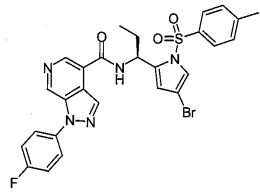
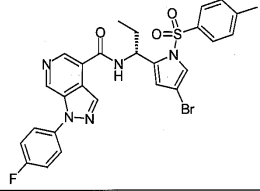
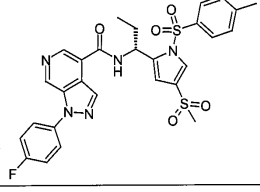
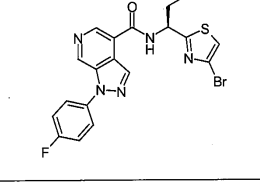
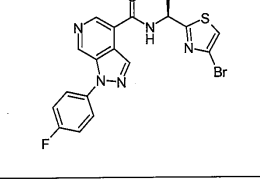
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-이소프로필아미노-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	511.7	1.59
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-(카바모일메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일]-프로필}-아미드	526.7	1.32
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-(카바모일메틸-메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일]-프로필}-아미드	540.6	1.35
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [2-(아세틸-메틸-아미노)-피리미딘-5-일메틸]-아미드	420.7	1.33
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-메탄설폰닐-1H-피롤-3-일)-프로필]-아미드	440.9	1.43

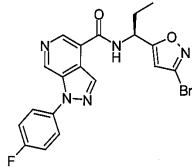
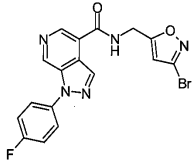
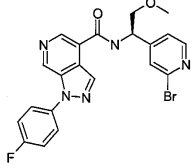
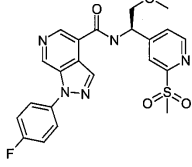
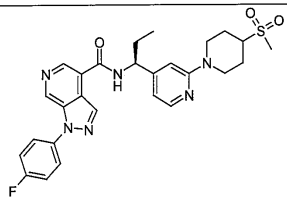
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-((2S,4R)-2-카바모일-1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드	503.6	1.33
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-((2R,4R)-2-카바모일-1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드	503.6	1.30
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-카바모일-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드	425.5	1.13
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-하이드록시메틸-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	406.6	1.15
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일메틸)-아미드	434.8	1.42

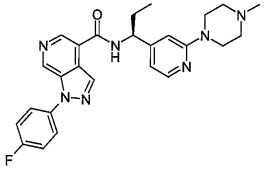
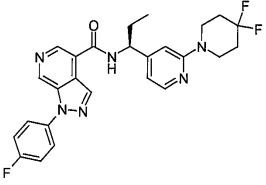
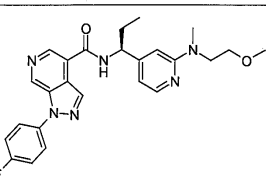
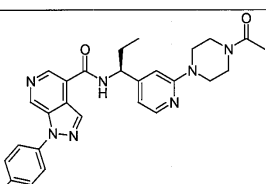
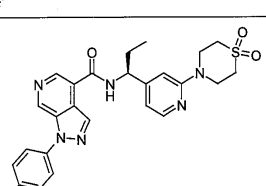


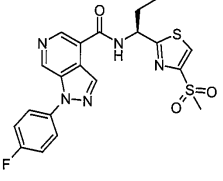
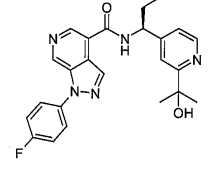
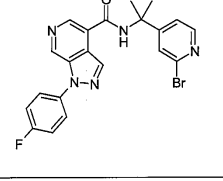
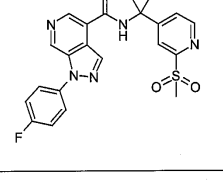
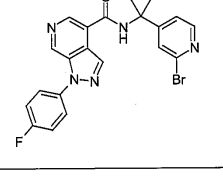
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설포닐-티아졸-4-일)-프로필]-아미드	460.7	1.52
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (1-메탄설포닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-아미드	465.6	1.49
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [2-(메탄설포닐-메틸-아미노)-피리미딘-4-일메틸]-아미드	456.7	1.42
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {1-[2-(메탄설포닐-메틸-아미노)-피리미딘-5-일]-프로필}-아미드	484.6	1.52
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [2-(카바모일메틸-메틸-아미노)-6-메탄설포닐-피리딘-4-일메틸]-아미드	512.7	1.28

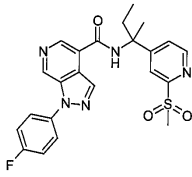
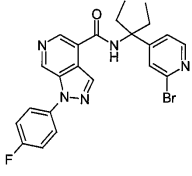
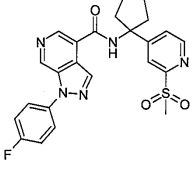
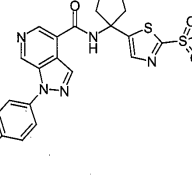
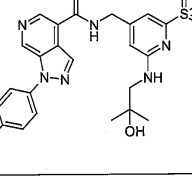
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [2-(카바모일메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일메틸]-아미드	498.7	1.24
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-에틸]-아미드	446.5	1.45
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(6-메탄설폰닐-2-옥소-1,2-다하이드로피리딘-4-일)-에틸]-아미드	456.6	1.35
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [2-(아세틸메틸-아미노)-티아졸-5-일메틸]-아미드	425.7	1.39
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (2-모르폴린-4-일-티아졸-5-일메틸)-아미드	439.7	1.32

	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[4-브로모-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤-2-일]-프로필}-아미드	596.6/598.6	2.03
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(R)-1-[4-브로모-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤-2-일]-프로필}-아미드	596.6/598.6	2.04
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(R)-1-[4-메탄설폰닐-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤-2-일]-프로필}-아미드	596.5	1.65
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-브로모-티아졸-2-일)-프로필]-아미드	460.0/462.1	1.64
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-브로모-티아졸-2-일)-에틸]-아미드	446.1/448.1	1.58

	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(3-브로모-이속사졸-5-일)-프로필]-아미드	444.0/446.0	1.63
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(3-브로모-이속사졸-5-일메틸)-아미드	416.0/417.9	1.51
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-2-메톡시-에틸]-아미드	470.0 /472.0	1.52
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-2-메톡시-에틸]-아미드	470.1	1.41
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-메탄설폰닐-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-4'-일)-프로필]-아미드	537.1	0.63

	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드	474.1	0.58
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4,4-디플루오로-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-4'-일)-프로필]-아미드	495.9	0.80
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-[2-(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-프로필)-아미드	463.0	0.64
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드	502.2	0.61
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-(1,1-디옥소-1λ <sup>6</sup> -티오모르폴린-4-일)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드	509.1	0.77

	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-메탄설폰닐-티아졸-2-일)-프로필]-아미드	460.1	1.46
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드	434.0	1.18
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-1-메틸-에틸]-아미드	454.1/456.0	1.54
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-1-메틸-에틸]-아미드	454.6	1.41
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-1-메틸-프로필]-아미드	468.1/470.0	1.64

	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-1-메틸-프로필]-아미드	468.2	1.46
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-1-에틸-프로필]-아미드	482.1/484.0	1.67
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-에틸-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	482.2	1.50
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-에틸-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로필]-아미드	488.6	1.61
	1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [2-(2-하이드록시-2-메틸-프로필아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일메틸]-아미드	513.2	1.37

[0082]

<sup>a</sup> HPLC-MS 방법의 합성 실시예 단락 참조.

[0083]

<sup>b</sup> 브로모 함유 화합물에 대해 관찰된 질량은 표 I에 M+ 및 M+2로서 기록한다.

[0084]

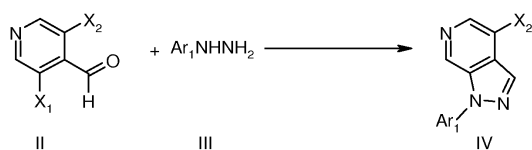
본원에서 상기 기술된 모든 화합물의 경우, 명칭이 구조와 상충되는 경우, 이는 화합물이 구조에 의해 규정된다고 이해한다.

[0085]

본 발명의 또 다른 국면은

[0086]

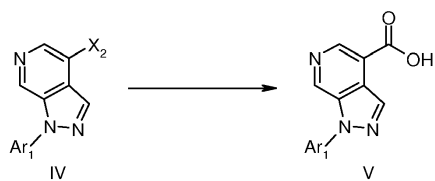
i) 화학식 II의 화합물(여기서, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 Br 및 I로부터 선택된 할로겐이다)을 화학식 III의 화합물(유리 염기 또는 적합한 염 형태, 예를 들어, 하이드로클로라이드 염)과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 제공하고(여기서, 이러한 반응은 적합한 극성 비양성자성 용매, 예를 들어, NMP, DMF, DMAC, 또는 DMPU, 바람직하게는 NMP 중에서; 적합한 염기, 예를 들어, 수성 하이드록사이드 염기, 예를 들어, KOH, NaOH, LiOH 또는 CsOH, 또는 알콕사이드 염기, 예를 들어, NaOMe, NaOEt, KOt-Bu 또는 KOt-아밀, 바람직하게는 KOH를 사용하여; 바람직하게는 20 내지 100℃의 온도 범위, 가장 바람직하게는 약 80℃에서 수행된다):



[0087]

ii) 화학식 IV의 화합물을 적합한 시약, 예를 들어, 그리냐르(Grignard) 시약 R-MgCl(여기서, R은 이소프로필, n-부틸, 2급-부틸 및 사이클로헥실로부터 선택되고, 바람직하게는 이소프로필이다)과 극성 비양성자성 용매, 예를 들어, THF, MTBE, Et<sub>2</sub>O, DME 또는 디옥산 중에서 CO<sub>2</sub>를 사용하여 카복실화하고(여기서, 이러한 반응은 -70

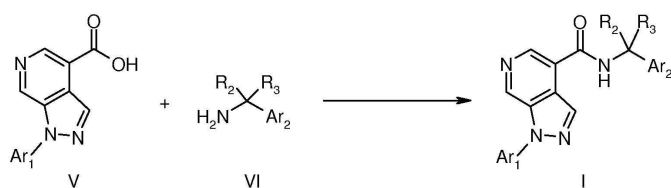
내지 30℃의 온도 범위, 가장 바람직하게는 약 -20℃에서 수행된다):



[0089]

[0090]

iii) 화학식 V의 화합물과 활성화제, 예를 들어, 프로필포스포산 무수물 또는 CDI(*N,N*-카보닐디이미다졸), (바람직하게는 프로필포스포산 무수물), 및 화학식 VI의 아민을, 아민 염기, 예를 들어, *N*-메틸모르폴린, 트리에틸아민, 또는 디이소프로필에틸아민의 존재하에, 적합한 극성 비양성자성 용매, 예를 들어, DMF, 또는 NMP, DMAC, DMPU 중에서 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공한 다음, 화학식 I의 화합물을 분리함:



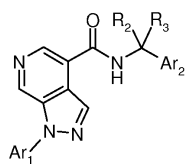
[0091]

[0092]

을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0093]

화학식 I



[0094]

[0095]

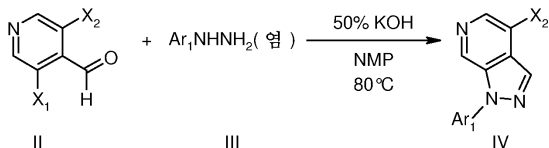
상기 화학식 I에서,

[0096]

Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>2</sub>는 상기 화학식 I의 화합물에 대한 개별적 양태 각각에서 정의된 바와 같이 개별적 양태에서 정의된다.

[0097]

본 발명의 또 다른 국면에서, 화학식 IV의 화합물을 제공하고, 임의로 후속적으로 화학식 IV의 화합물을 분리하는 화학식 IV의 화합물의 제조방법이 제공된다(여기서, 이러한 반응은 적합한 극성 비양성자성 용매, 예를 들어, NMP, DMF, DMAC, 또는 DMPU, 바람직하게는 NMP 중에서; 적합한 염기, 예를 들어, 수성 하이드록사이드 염기, 예를 들어, KOH, NaOH, LiOH 또는 CsOH, 또는 알콕사이드 염기, 예를 들어, 바람직하게는 NaOMe, NaOEt, KOt-Bu 또는 KOt-아밀, 가장 바람직하게는 KOH를 사용하여; 20 내지 100℃의 온도 범위, 가장 바람직하게는 약 80℃에서 수행된다):



[0098]

[0099]

상기 반응식에서,

[0100]

X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 Br 및 I로부터 선택된 할로겐이고;

[0101]

Ar<sub>1</sub>은 상기 정의된 바와 같다.

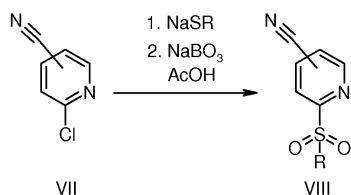
[0102]

본 발명의 또 다른 국면에서,



[0103]

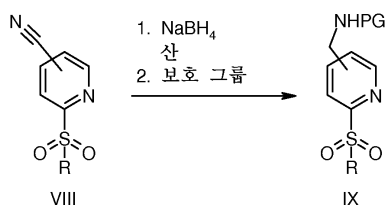
i) 화학식 VII의 화합물과 NaS-R(여기서, R은 C1-10 알킬 및 아릴로부터 선택된다)을 극성 용매, 예를 들어, THF, 디에틸 에테르, 1,4-디옥산, 메틸 3급-부틸 에테르, NMP, DMF, DMAC, 바람직하게는 THF의 존재하에 0 내지 100℃, 바람직하게는 55℃에서 반응시킨 다음, AcOH 중에서 NaBO<sub>3</sub>으로 산화시켜 화학식 VIII의 설폰을 제공하고:



[0104]

[0105]

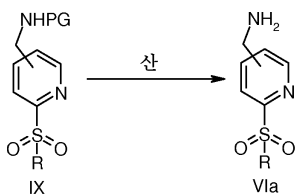
ii) 화학식 VIII의 화합물과 NaBH<sub>4</sub>을, 산, 예를 들어, TFA(트리플루오로아세트산), 클로로트리메틸실란, 브롬화 아연 및 황산, 바람직하게는 TFA 및 브롬화아연의 존재하에, 극성 용매, 바람직하게는 에테르계 용매, 보다 바람직하게는 THF, 디에틸 에테르, 1,4-디옥산, 메틸 3급-부틸 에테르 및 1,2-디메톡시에탄으로부터 선택된 에테르계 용매, 가장 바람직하게는 THF 중에서, 0 내지 40℃, 바람직하게는 20 내지 25℃에서 반응시킨 다음, 보호 그룹, 예를 들어, Boc<sub>2</sub>O(3급-부톡시카보닐 무수물) 또는 아세트산 무수물 또는 트리플루오로아세트산 무수물, 바람직하게는 Boc<sub>2</sub>O를 첨가하여 화학식 IX의 보호된 아민을 제공하고:



[0106]

[0107]

iii) 극성 용매, 예를 들어, 이소프로판올, 메탄올, 에탄올, n-프로판올 및 n-부탄올, 바람직하게는 이소프로판올 중에서, 20 내지 80℃, 바람직하게는 65℃에서 상기 보호 그룹(PG)을, 산, 예를 들어, HCl 또는 TFA, 바람직하게는 HCl을 사용해서 제거하여 화학식 VIa의 목적하는 화합물을 제공함:



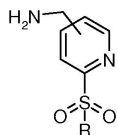
[0108]

[0109]

을 포함하는, 화학식 VIa의 화합물을 염, 바람직하게는 HCl 염 형태로 제조하는 방법이 제공된다.

[0110]

화학식 VIa



[0111]

[0112]

상기 반응식들에서,

[0113]

DMF = 디메틸포름아미드

[0114]

NMP = N-메틸피롤리디논

[0115]

DMAC = N,N-디메틸아세트아미드

- [0116] DMPU = N,N'-디메틸프로필렌 우레아
- [0117] MTBE = 메틸 3급-부틸 에테르
- [0118] DME = 1,2-디메톡시에탄
- [0119] 본 발명은 또한 임의로 통상의 부형제 및/또는 담체와 배합하여, 활성 물질로서 하나 이상의 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 유도체를 함유하는 약제학적 제제에 관한 것이기도 하다.
- [0120] 본 발명의 화합물은 또한 이들의 동위원소적으로 표지된 형태를 포함한다. 본 발명의 배합물의 활성 제제의 동위원소적으로 표지된 형태는 상기 활성 제제의 하나 이상의 원자가 일반적으로 자연에서 발견되는 상기 원자의 원자량 또는 원자 번호와 상이한 원자량 또는 원자 번호를 갖는 원자 또는 원자들에 의해 대체된다는 사실을 제외하고는 상기한 활성 제제와 동일하다. 용이하게 입수할 수 있고, 충분히 확립된 공정에 따라 본 발명의 배합물의 활성 제제에 도입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들어,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  및  $^{36}\text{Cl}$ 을 각각 포함한다. 상기한 동위원소 및/또는 기타 원자의 기타 동위원소 하나 이상의 함유하는, 본 발명의 배합물의 활성 제제, 이들의 프로드럭, 또는 이들 중 어느 것의 약제학적으로 허용되는 염은 본 발명의 범위내에 속하는 것으로 예상된다.
- [0121] 본 발명은 하나 이상의 비대칭성 탄소원자를 함유하는 상기한 임의의 화합물의 용도를 포함하고, 라세미체 및 라세미 혼합물, 단일 에난티오머, 부분입체이성체성 혼합물 및 개별적 부분입체이성체로서 발생할 수 있다. 이성체는 에난티오머 및 부분입체이성체인 것으로 정의된다. 이들 화합물의 상기한 이성체 형태 모두는 명백하게 본 발명에 포함된다. 각각 입체생성 탄소는 R 또는 S 배열, 또는 배열의 조합일 수 있다.
- [0122] 본 발명의 화합물 중 일부는 하나 이상의 호변이성체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 호변이성체의 사용 방법을 포함한다.
- [0123] 본 명세서에서 사용된 모든 용어는, 다르게 기술되지 않는 한, 당해 기술 분야에 공지된 이들의 통상의 의미로 이해된다. 예를 들어, " $\text{C}_{1-4}$  알콕시"는 말단 산소를 갖는  $\text{C}_{1-4}$  알킬, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시이다. 모든 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹은 구조적으로 가능하고 특별히 다르게 구체화되지 않는 한 분지되거나 분지되지 않은 것으로 이해된다. 기타 보다 특이한 정의는 다음과 같다:
- [0124] 카보사이클은 3 내지 12개의 탄소원자를 함유하는 탄화수소 환을 포함한다. 이들 카보사이클은 방향족 또는 비방향족 환 시스템일 수 있다. 비방향족 환 시스템은 일- 또는 다중불포화될 수 있다. 바람직한 카보사이클은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵타닐, 사이클로헵테닐, 페닐, 인다닐, 인데닐, 벤조사이클로부타닐, 디하이드로나프틸, 테트라하이드로나프틸, 나프틸, 데카하이드로나프틸, 벤조사이클로헵타닐 및 벤조사이클로헵테닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 사이클로알킬의 특정 용어, 예를 들어, 사이클로부타닐 및 사이클로부틸은 상호교환적으로 사용된다.
- [0125] 용어 "헤테로사이클"은 포화되거나 불포화될 수 있는 안정한 비방향족 4 내지 8원(바람직하게는 5 또는 6원) 모노사이클릭 또는 비방향족 8 내지 11원 바이사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클 라디칼을 의미한다. 각 헤테로사이클은 탄소원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어진다. 헤테로사이클은 사이클의 임의의 원자에 부착될 수 있고, 이는 안정한 구조를 생성한다.
- [0126] 용어 "헤테로아릴"은 1 내지 4개의 헤테로원자, 예를 들어, N, O 및 S를 함유하는 방향족 5 내지 8원 모노사이클릭 또는 8 내지 11원 바이사이클릭 환을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0127] 다르게 기술되지 않는 한, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은, 예를 들어, 푸라닐, 피라닐, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 테트라하이드로피라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 테트라하이드로푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티에닐, 티아디아졸릴, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-1 $\lambda^6$ -티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 푸리닐, 퀴놀리닐, 디하이드로-2H-퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 인다졸릴, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조피라닐 및 벤조디옥솔릴을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0128] 본원에 사용된 용어 "헤테로원자"는 탄소 이외의 원자, 예를 들어, O, N, S 및 P를 의미하는 것으로 이해된다.

- [0129] 모든 알킬 그룹 또는 탄소 쇠에서, 하나 이상의 탄소원자는 임의로 헤테로원자: O, S 또는 N으로 대체될 수 있고, N이 치환되지 않으면 이는 NH인 것으로 이해되고, 또한 헤테로원자가 분지되거나 분지되지 않은 탄소 쇠 내에서 말단 탄소원자 또는 내부 탄소원자를 대체할 수 있다고 이해되기도 한다. 이러한 그룹은 그룹, 예를 들어, 옥소로 본원에서 상기 기술된 바와 같이 치환되어, 예를 들어, 알콕시카보닐, 아실, 아미도 및 티옥소를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 정의를 생성할 수 있다.
- [0130] 본원에 사용된 "아릴"은 본원에서 정의된 방향족 카보사이클 또는 헤테로아릴을 의미하는 것으로 이해된다. 각각의 아릴 또는 헤테로아릴은 다르게 구체화되지 않는 한, 이의 부분적으로 또는 완전히 수소화된 유도체를 포함한다. 예를 들어, 퀴놀리닐은 데카하이드로퀴놀리닐 및 테트라하이드로퀴놀리닐을 포함할 수 있고, 나프틸은 이의 수소화 유도체, 예를 들어, 테트라하이드로나프틸을 포함할 수 있다. 본원에서 기술된 아릴 및 헤테로아릴 화합물의 기타 부분적으로 또는 완전히 수소화된 유도체는 당해 기술 분야의 숙련가에게 자명할 것이다.
- [0131] 본원에 사용된 "질소" 및 "황"은 질소 및 황의 산화된 형태 및 임의의 염기성 질소의 4급화 형태를 포함한다. 예를 들어,  $-S-C_{1-6}$  알킬 라디칼의 경우, 다르게 구체화되지 않는 한, 이는  $-S(O)-C_{1-6}$  알킬 및  $-S(O)_2-C_{1-6}$  알킬을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0132] 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소원자를 함유하는 포화된 지방족 라디칼 또는 2 내지 12개의 탄소원자를 함유하는 일- 또는 다중불포화된 지방족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일- 또는 다중불포화된 지방족 탄화수소 라디칼은 각각 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 함유해야 한다. "알킬"은 모두 분지되고 분지되지 않은 알킬 그룹을 의미한다. "알크" 또는 "알킬" 접두사를 사용하는 조합 용어는 상기한 "알킬"의 정의에 따르는 유사체를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 용어, "알콕시", "알킬티오"는 산소 또는 황원자를 통해 제2 그룹에 결합된 알킬 그룹을 의미한다. "알카노일"은 카보닐 그룹( $C=O$ )에 결합된 알킬 그룹을 의미한다.
- [0133] 본원에 사용된 용어 "할로겐"은 브롬, 염소, 불소 또는 요오드, 바람직하게는 불소를 의미하는 것으로 이해된다. 정의 "할로겐화된", "부분적으로 또는 완전히 할로겐화된"; 부분적으로 또는 완전히 할로겐화된; "하나 이상의 할로겐 원자로 치환된"은, 예를 들어, 하나 이상의 탄소원자 상에 모노, 디 또는 트리 할로 유도체를 포함한다. 알킬의 경우, 비제한적인 예는  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CF_3$  등일 수 있다.
- [0134] 본원에서 기술된 각각의 알킬, 카보사이클, 헤테로사이클 또는 헤테로아릴 또는 이들의 동족체는 임의로 부분적으로 또는 완전히 할로겐화되는 것으로 이해된다.
- [0135] 본 발명의 화합물은 단지 당해 기술 분야의 숙련가에게 이해되는 바와 같이 '화학적으로 안정한'것으로 예상되는 것들이다. 예를 들어, '댕글링 원자가(dangling valency)' 또는 '카보 음이온(carbanion)'을 갖는 화합물은 본원에 기술된 본 발명의 방법에 의해 예상되는 화합물이 아니다.
- [0136] 본 발명은 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함한다. "약제학적으로 허용되는 유도체"는 환자에게 투여시 본 발명에 유용한 화합물 또는 이의 약리학적으로 활성인 대사산물 또는 약리학적으로 활성인 잔기를 (직접 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 또는 기타 화합물을 의미한다. 약리학적으로 활성인 대사산물은 효소적으로 또는 화학적으로 대사될 수 있는 본 발명의 화합물을 의미하는 것으로 이해된다. 이는, 예를 들어, 본 발명의 하이드록실화되거나 산화된 유도체 화합물을 포함한다.
- [0137] 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 적합한 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 석신산, 톨루엔-p-황산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-황산 및 벤젠설폰산을 포함한다. 자체로는 약제학적으로 허용되지 않는 기타 산, 예를 들어, 옥살산은 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 산 부가 염을 수득하는데 중간체로서 유용한 염을 제조하는데 사용될 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속(예: 나트륨), 알칼리 토금속(예: 마그네슘), 암모늄 및  $N-(C_1-C_4 \text{ 알킬})_4^+$  염을 포함한다.
- [0138] 또한, 본 발명의 범위 내에 본 발명의 화합물의 프로드럭의 용도가 존재한다. 프로드럭은 간단한 화학적 변형시, 변형되어 본 발명의 화합물을 생성하는 화합물을 포함한다. 간단한 화학적 변형은 가수분해, 산화 및 환원을 포함한다. 구체적으로, 프로드럭을 환자에게 투여시, 프로드럭은 상기 기술된 화합물로 변형되고, 이에 의해 목적하는 약리학적 효과를 부여할 수 있다.

[0139] 화학식 I의 화합물은 또한 본 발명의 일부를 구성하는 이하 기술된 일반적 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

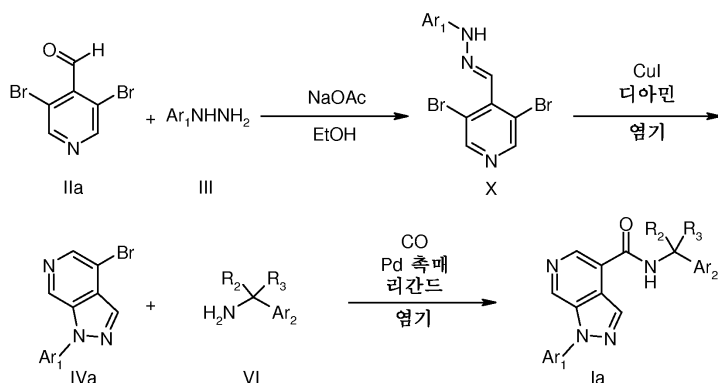
[0140] 일반적 합성 방법

[0141] 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물의 제조방법을 제공한다. 본 발명의 화합물은 이하 제시되는 일반적 방법 및 실시예, 및 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지되고 화학 문헌에 기록된 방법으로 제조할 수 있다. 다르게 구체화되지 않는 한, 용매, 온도, 압력 및 기타 반응 조건은 당해 기술 분야의 숙련가에 의해 쉽게 선택될 수 있다. 특별한 공정은 합성 실시예 단락에 제공된다. 중간체 벤질 아민은 시판되거나, 상응하는 아릴 니트릴의 Pd/C(참조: Van Rompaey, K. *et al. Tetrahedron*, 2003, 59 (24), 4421) 또는 라니 Ni(참조: Gould, F. *et al. J. Org. Chem.*, 1960, 25, 1658)에 의한 촉매적 환원에 의해 또는 벤질 브로마이드의 나트륨 아지드로의 치환 및 환원을 통해 합성할 수 있다. 중간체 아미노메틸피리딘은 또한 시판될 수 있거나 당해 기술 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 알데히드 또는 케톤으로부터 1-치환된-1-(피리딜)메틸아민의 제조방법(참조: Kuduk, S. D. *et al. Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6641 및 Chelucci, G. *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 3163) 및 유사알릴성 1급 아민의 제조방법(참조: Kobayashi, S. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 11038)은 공지되어 있다. 2,2,2-트리플루오로-1-피리딜-에틸아민의 제조방법이 공지되어 있다(참조: Olah, G. A., *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 589). 중간체 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 하이드라진은 또한 시판될 수 있거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다(참조: Nishino, S. *et al.* (2006) EP1661894 및 Inoue, H. *et al.* (2004) EP1454897). 아미드 결합 형성은 당해 분야에 익히 공지된 표준 커플링 조건(참조: M. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis* (Springer-Verlag: 1984); 전문이 본원에 참조로 인용됨)에 의해, 예를 들어, 카복실산 및 아민을 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(EDC) 및 1-하이드록시벤조트리아졸의 존재하에 반응시켜 수행할 수 있다. 반응 진행은 통상적 방법, 예를 들어, 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링할 수 있다. 중간체 및 생성물은 칼럼 크로마토그래피, HPLC 또는 재결정화를 포함하는, 당해 기술 분야에 익히 공지된 방법으로 정제할 수 있다.

[0142] 이하 및 합성 실시예 단락에서 기술된 방법을 사용하여 W가 탄소이고, Y가 질소인 화학식 Ia의 화합물(반응식 I 및 II) 및 W가 질소이고, Y가 탄소인 화학식 Ib의 화합물(반응식 III 및 IV)을 제조할 수 있다. 이하 반응식에서, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, 및 R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>은 화학식 I의 상세한 설명에서 정의된 의미를 갖는다.

[0143] W가 탄소이고, Y가 질소인 화학식 Ia의 화합물은 반응식 I에 제시된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0144] 반응식 I



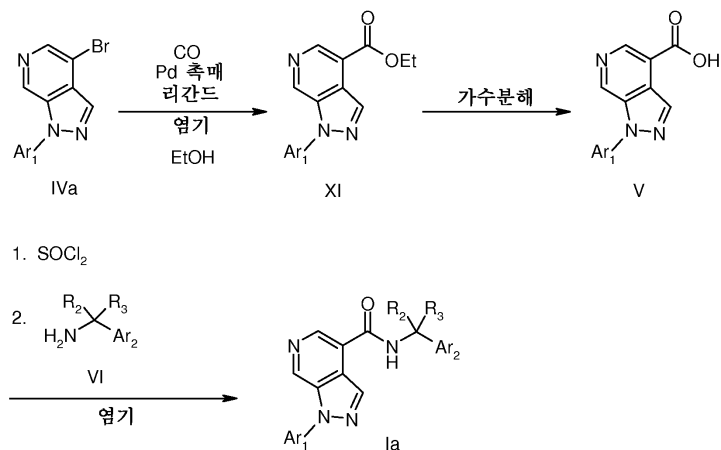
[0145]

[0146] 상기 예시된 바와 같이, Ar<sub>1</sub>을 포함하는 화학식 III의 하이드라진(유리 염기 또는 적합한 염 형태, 예를 들어, 하이드로클로라이드 염)을 적합한 용매, 예를 들어, EtOH 중의 나트륨 아세테이트의 존재하에 3,5-디브로모-4-피리딘카복살데히드(IIa)와 반응시켜 하이드라존(X)을 제공한다. 구리 염, 예를 들어, CuI 및 적합한 염기, 예를 들어, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 존재하에 적합한 용매, 예를 들어, N-메틸-2-피롤리디논(NMP) 중에서 화합물(X)과 적합한 디아민 촉매, 예를 들어, 트랜스-N,N'-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민의 반응으로 1-치환된-4-브로모-아자인다졸(IVa)을 제공한다. 밀봉된 압력 용기 중에서 화합물(IVa)을 적합한 Pd 촉매, 예를 들어, Pd[PhCN]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 적합한 리간드, 예를 들어, 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센 dppf 및 염기, 예를 들어, Et<sub>3</sub>N의 존재하에 용매,

예를 들어, 약 15bar에서 압축된 CO 대기 중의 톨루엔 중에서 임의로 치환된 중간체(IV)로 가열하여 목적하는 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.

[0147] W가 탄소이고, Y가 질소인 화학식 I의 화합물을 수득하는데 사용될 수 있는 다른 접근법은 반응식 II에 예시된다.

[0148] 반응식 II

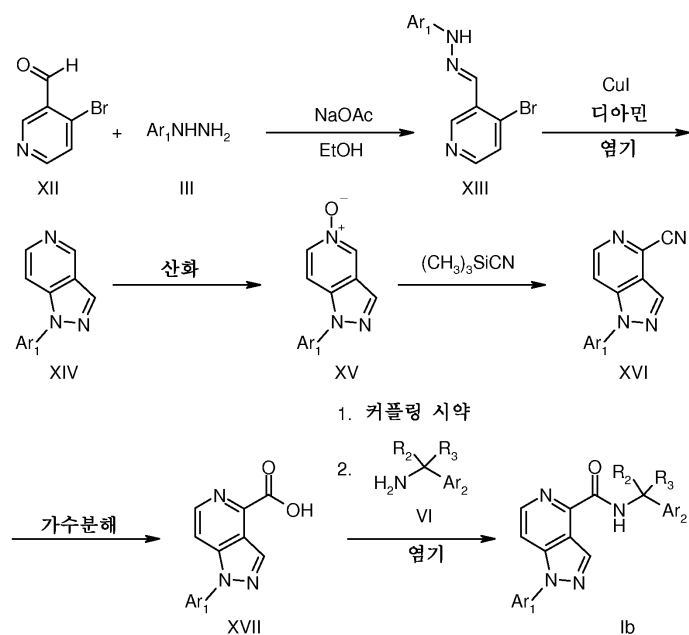


[0149]

[0150] 반응식 II에 예시된 바와 같이, 중간체(IVa)는 무수 에탄올 중에서 적합한 염기 및 상기한 촉매의 존재하에 압축된 CO로 가열하여 에틸 에스테르(XI)를 제공할 수 있다. 이어서, 에스테르를, 예를 들어, 수성 조건하에 적합한 염기, 예를 들어, KOH로 처리하여 가수분해시켜 카복실산(V)을 제공한다. 이어서, 이를 당해 기술 분야에 익히 공지된 커플링 조건하에 화학식 VI의 아민과 반응시켜, 예를 들어, SOCl<sub>2</sub>로 처리하여 중간체 아실 클로라이드를 형성한 다음, 염기, 예를 들어, Et<sub>3</sub>N 또는 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 존재하에 중간체(VI)와 반응시켜 목적하는 화학식 Ia의 화합물을 제공할 수 있다. 중간체 아실 클로라이드는 동일 반응계에서 반응시키거나, 경우에 따라 먼저 분리할 수 있다.

[0151] W가 질소이고 Y가 탄소인 화학식 Ib의 화합물은 반응식 III에 제시된 바와 같이 제조할 수 있다. 이하 반응식에서, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> 및 R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>은 화학식 I의 상세한 설명에서 정의된 의미를 갖는다.

[0152] 반응식 III



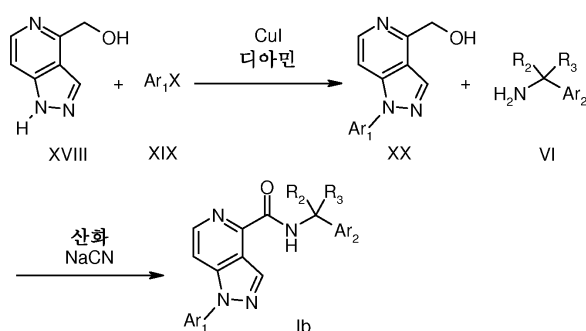
[0153]

[0154] 상기 예시된 바와 같이, Ar<sub>1</sub>을 포함하는 화학식 III의 하이드라진(유리 염기 또는 적합한 염 형태, 예를 들어,

하이드로클로라이드 염)을 나트륨 아세테이트의 존재하에 적합한 용매, 예를 들어, EtOH 중에서 4-브로모-3-피리딘카복스알데히드(XII)와 반응시켜 하이드라존(XIII)을 제공한다. 구리 염, 예를 들어, CuI 및 적합한 염기, 예를 들어, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 존재하에 적합한 용매, 예를 들어, N-메틸-2-피롤리딘논(NMP) 중에서 화합물(XIII)과 적합한 디아민 촉매, 예를 들어, 트랜스-N,N'-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민의 반응으로 1-치환된-5-아자인다졸(XIV)을 제공한다. 적합한 용매, 예를 들어, 디클로로메탄(DCM) 또는 EtOAc 중에서 적합한 산화제, 예를 들어, m-클로로퍼벤조산 또는 과산화수소에 의한 아자인다졸(XIV)의 산화로 N-옥사이드(XV)를 제공한다. 적합한 용매, 예를 들어, 아세토니트릴 중에서 적합한 염기, 예를 들어, Et<sub>3</sub>N의 존재하에 화합물(XV)을 트리메틸실릴 시아나이드로 처리하여 1-치환된-4-시아노-5-아자인다졸(XVI)을 제공한다. 시아노아자인다졸(XVI)을 수성 조건하에 적합한 염기, 예를 들어, KOH로 처리하여 가수분해하여 카복실산(XVII)을 제공한다. 이어서, 이를 당해 분야에 익히 공지된 커플링 조건하에 화학식 XVII의 아민과 반응시켜, 예를 들어, 염기, 예를 들어, Et<sub>3</sub>N 또는 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)의 존재하에, 적합한 용매, 예를 들어, DMF 중에서 SOCl<sub>2</sub> 또는, 벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄헥사플루오로포스페이트(PyBOP) 또는, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU) 또는, 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU)로 처리하여 목적하는 화학식 Ib의 화합물을 제공할 수 있다.

[0155] W가 질소이고 Y가 탄소인 화학식 Ib의 화합물을 수득하는데 사용될 수 있는 다른 접근법은 반응식 IV에 예시된다.

[0156] 반응식 IV



[0157]

[0158] 상기 예시된 바와 같이, 5-아자인다졸(XVIII)을 적합한 디아민 촉매, 예를 들어, 트랜스-N,N'-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민의 존재하에 구리 염, 예를 들어, CuI 및 적합한 염기, 예를 들어, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 존재하에 적합한 용매, 예를 들어, DMF 중에서 Ar<sub>1</sub>X(XIX)(여기서, X는 할로겐(Br 또는 I)이다)와 반응시켜 1-치환된-5-아자인다졸(XX)을 제공한다. 이어서, 알콜(XX)을 나트륨 시아나이드 및 화학식 VI의 아민의 존재하에 적합한 용매, 예를 들어, THF 중에서 산화망간(IV)으로 처리하여 목적하는 화학식 Ib의 화합물을 제공한다.

[0159] 상기 방법으로 제조된 화학식 I(화학식 Ia 및 Ib 포함)의 화합물은 당해 기술 분야에 공지되고 이하 합성 실시예 단락에서 예시된 방법으로 화학식 I의 추가의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0160] 합성 실시예

[0161] 일반적 방법: 모든 반응은 다르게 주시되지 않는 한 실온에서 수행하였다. 모든 화합물은 다음 방법 중의 하나 또는 모두에 의해 확인하였다: <sup>1</sup>H NMR, HPLC, HPLC-MS 및 융점.



[0162] 체류 시간(RT)은 다음 방법 중의 하나를 사용하여 표 I에 기록한다:

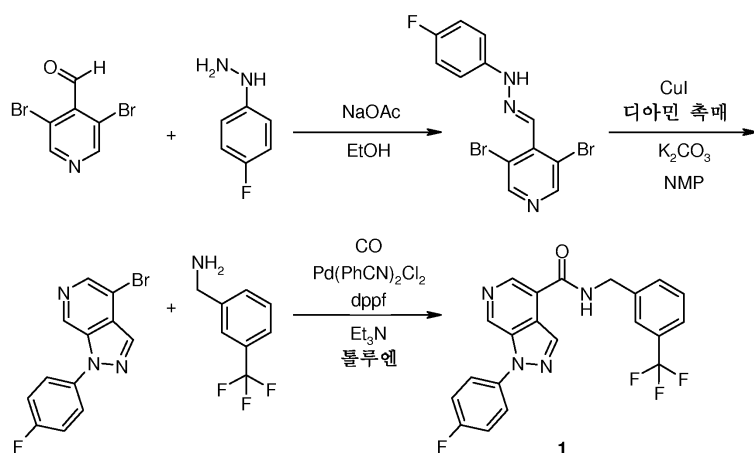
HPLC 방법	시간 (min)	이동상		유속 (mL/min)	칼럼
		H <sub>2</sub> O (0.1%FA)	CH <sub>3</sub> CN (0.1%FA)		
A1	0	95	5	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6x30mm 카트리지
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	95	5	2.5	
	2.3	95	5	2.5	
B1	0	70	30	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6x30mm 카트리지
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	70	30	2.5	
	2.3	70	30	2.5	
C1	0	99	1	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6x30mm 카트리지
	1.7	50	50	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	5	95	2.5	
	2.3	99	1	2.5	
D1	0	95	5	1.5	Agilent Zorbax Eclipse XDB- C8 5um 4.6x150mm
	7	5	95	1.5	
	9	5	95	1.5	
	9.3	95	5	1.5	
	10	95	5	1.5	
C2	0	99	1	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5um 4.6x30mm 카트리지
	1.6	80	20	2.5	
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	99	1	2.5	
D2	0	99	1	1.5	Agilent Zorbax Eclipse XDB- C8 5um 4.6x150mm 칼럼
	2	80	20	1.5	
	7	5	95	1.5	
	9	5	95	1.5	
	9.3	99	1	1.5	
A3	0	99	1	1.5	Agilent SB-C18 1.8um 3x50mm 칼럼
	0.25	70	30	1.5	
	0.3	60	40	1.5	
	1.19	5	95	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
B3	0	60	40	1.5	Agilent Eclipse C8 1.8um 3x50mm 칼럼
	1.19	15	85	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
C3	0	95	5	1.5	Agilent SB-AQ 1.8um 3x50mm 칼럼
	0.25	50	50	1.5	
	0.3	70	30	1.5	
	1.3	10	90	1.5	
	1.7	0	100	1.5	
D3	0	95	5	1.5	Agilent SB-C18 1.8um 3x50mm 칼럼
	3.8	10	90	1.5	
	4.5	0	100	1.5	

[0163]

HPLC 방법	시간 (min)	이동상		유속 (mL/min)	칼럼
		95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN (0.05% 포름산)	CH <sub>3</sub> CN (0.05% 포름산)		
E	0	90	10	0.8	BEH 2.1x50mm C18, 1.7um 입자 적경
	1.19	5	95	0.8	
	1.7	5	95	0.8	

[0164]

[0165] 실시예 1: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 3-트리플루오로메틸-벤질아미드(1)의 합성



[0166]

[0167] 환류에서 에탄올(1200mL) 중의 3,5-디브로모-4-피리딘카복살데히드(30.0g, 113mmol)의 용액에 4-플루오로페닐 하이드라진 하이드로클로라이드(20.0g, 123mmol)를 수회 분획으로 첨가한 다음, 물(200mL) 중의 나트륨 아세테이트(31.0g, 228mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물은 짙은 적색에서 밝은 황색으로 변하고, 경시적으로 황색 고체가 침전되었다. 20분 후, 혼합물을 냉각시키고, 물(1000mL)로 희석시키고, 황색 고체를 여과 수집하였다. 고체를 물로 세척하고, 건조시켜 *N*-[1-(3,5-디브로모피리딘-4-일)-메트-(*E*)-일리텐]-*N'*-(4-플루오로페닐)-하이드라진을 수득하였다.

[0168] NMP(10mL) 중의 *N*-[1-(3,5-디브로모피리딘-4-일)-메트-(*E*)-일리텐]-*N'*-(4-플루오로페닐)-하이드라진(2.0g, 5.4mmol), CuI(50.0mg, 0.260mmol), 트랜스-*N,N'*-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(0.200mL, 1.27mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.4g, 0.010mol)의 혼합물을 120℃에서 30분 동안 가온시켰다. 반응물은 HPLC-MS로 모니터링하여 목적하는 질량을 나타내었다. 혼합물을 수성 염화암모늄(100mL)으로 희석하고, 생성되는 고체를 여과 수집하였다. 고체를 뜨거운 에틸 아세테이트(EtOAc)에 용해시키고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 활성탄으로 처리하고, 규조토를 통해 여과하고 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄으로 용출시키면서 실리카 겔의 패드를 통해 통과시켜 4-브로모-1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘을 수득하였다.

[0169] 다음 중간체 4-브로모-1-치환된 6-아자인다졸들은 또한 실시예 1에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0170] 4-브로모-1-(4-클로로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘,

[0171] 4-브로모-1-(테트라하이드로피란-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘, 및

[0172] 4-브로모-1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘.

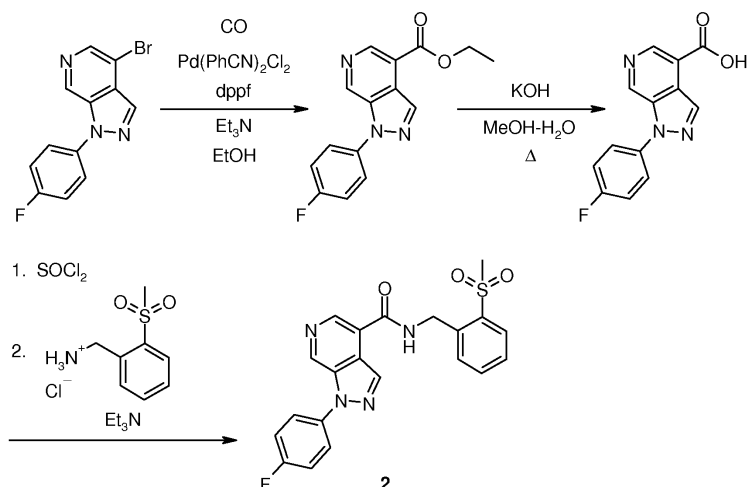
[0173] 톨루엔(15mL) 중의 4-브로모-1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘(340mg, 1.2mmol), Et<sub>3</sub>N(320μL, 2.3mmol), 3-트리플루오로메틸벤질아민(250μL, 1.7mmol), Pd[PhCN]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mg, 0.03mmol) 및 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센(dppf)(0.04g, 0.07mmol)의 혼합물을 교반하면서 봄베(bomb)에서 밀봉시키고, 15bar의 일산화탄소 하에 정치시키고, 140℃에서 가온시켰다. 3시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 대기압으로 되돌리고 개방하였다. 반응물은 HPLC-MS로 모니터링하여 목적하는 질량 M<sup>+</sup> = 415.43를 나타내었다. 반응물을 포화된 수성 염화암모늄(50mL)으로 희석하고, EtOAc(3 x 20mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 포화된 수성 염화암모늄(3 x 20mL), 염수(20mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 디클로로메탄에 용해시키고, 디클로로메탄 중의 0-30% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 부분적으로 정제된 물질을 수득하였다. 칼럼으로부터의 물질을 에테르-헥산으로 연마하여 회백색 고체를 수득하였다. 이 물질을 디클로로메탄에 용해시키고, EtOAc 중의 0-40% 디클로로메탄의 구배로 용출시키는 실리카 겔의 패드(15mL 편셀)를 통해 통과시켰다. 패드로부터의 물질을 에테르로 연마하여 표제 화합물을 수득하였다(mp 172-173℃).

[0174] 다음 화합물은 또한 실시예 1에 기재된 방법으로 제조하였다:



[0175] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 3-메탄설포닐-벤질아미드.

[0176] 실시예 2: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 2-메탄설포닐-벤질아미드(2)의 합성



[0177]

[0178] 무수 에탄올(90mL) 중의 4-브로모-1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘(3.5g, 12mmol), Et<sub>3</sub>N(3.5mL, 25mmol), Pd[PhCN]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(105mg, 0.273mmol) 및 dppf(418mg, 0.754mmol)의 혼합물을 교반하면서 밀봉된 볼륨에 위치시키고, 15bar의 일산화탄소하에 정치시키고, 4시간 동안 140℃로 가온시켰다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 대기압으로 되돌리고, 개방시켰다. 반응물을 TLC(EtOAc-헥산 4:6 및 EtOAc)로 모니터링하여 출발 물질이 소비되었음을 나타내었다. 반응물을 물(300mL)로 희석시키고, 고체를 물로 여과 세척하여 수집하였다. 여액을 물(200mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 100mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(2 x 100mL)로 세척하였다. 여전히 습윤한 필터 케이크를 EtOAc에 용해시키고, 추출된 유기 층과 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 활성탄으로 처리하고, 규조토 패드 및 실리카 겔 층을 통해 여과하였다. 패드로부터의 물질을 디클로로메탄에 용해시키고, 디클로로메탄으로 용출시키는 실리카 겔의 패드를 통해 통과시켜 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 에틸 에스테르를 수득하였다.

[0179] 메탄올-물 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 에틸 에스테르(2.75g, 9.64mmol) 및 85% 수산화칼륨 펠릿(6.4g, 84mmol)의 혼합물을 15분 동안 환류에서 가온시킨 다음, 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물(300mL)로 희석시킨 다음, 묽은 HCl 수용액(KOH의 질량을 기준으로 하여, 1당량)을 수회 분획(최종 pH = 5)으로 첨가하였다. 생성되는 고체를 여과 수집하고, 필터 케이크를 통해 진공을 적용하여 건조시켜 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산을 수득하였다.

[0180] 다음 중간체 카복실산들은 또한 실시예 2에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0181] 1-(4-클로로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산,

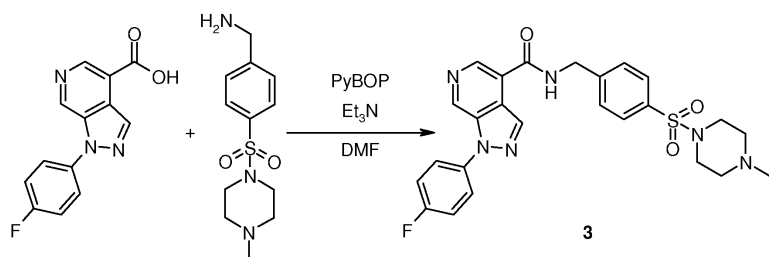
[0182] 1-(테트라하이드로피란-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산, 및

[0183] 1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산.

[0184] 3mL의 티오닐 클로라이드 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산(75mg, 0.29mmol)의 현탁액을 1시간 동안 환류에서 가온시켰다. 황색 현탁액을 약 30분 후에 용해시켰다. 이어서, 혼합물을 질소 스트림하에 농축 건조시켰다. 황색 고체에 디클로로메탄(15mL)에 이어, 2-(메틸설포닐)벤질아민 하이드로클로라이드(70mg, 0.3mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(0.600mL, 4.31mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 혼합물을 농축시키고, 포화된 수성 염화암모늄으로 희석시키고, EtOAc(3 x 10mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 포화된 수성 염화암모늄(3 x 10mL)으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 고체를 디클로로메탄에 용해시키고, EtOAc-디클로로메탄(0:100에 이어, 1:1)으로 용출시키는 실리카 겔의 패드를 통해 통과시켰다. 칼럼으로부터의 물질을 에테르로 연마하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

- [0185] 다음 화합물들은 또한 실시예 2에 기재된 방법으로 제조하였다:
- [0186] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-시아노-피리딘-4-일메틸)-아미드,
- [0187] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (6-브로모피리딘-3-일메틸)-아미드,
- [0188] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 2-클로로-4-메틸설파모일-벤질아미드,
- [0189] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-메틸설파모일-벤질아미드,
- [0190] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-메탄설폰닐-벤질아미드,
- [0191] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-(이소프로필설파모일-메틸)-벤질아미드,
- [0192] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-메틸설파모일메틸-벤질아미드,
- [0193] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-(2-디메틸아미노-에틸설파모일)-벤질아미드,
- [0194] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (5-브로모피리딘-3-일메틸)-아미드,
- [0195] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-브로모피리딘-4-일메틸)-아미드,
- [0196] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-(피페리딘-1-설폰닐메틸)-벤질아미드,
- [0197] [5-({[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노}-메틸)-피리딘-2-일]-카바산 3급-부틸 에스테르,
- [0198] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-(모르폴린-4-설폰닐메틸)-벤질아미드,
- [0199] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-사이클로헥실설파모일메틸-벤질아미드,
- [0200] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-설폰닐메틸)-벤질아미드,
- [0201] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-[(사이클로헥실메틸-설파모일)-메틸]-벤질아미드,
- [0202] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산  
4-[(테트라하이드로-푸란-2-일메틸)-설파모일]-메틸)-벤질아미드,
- [0203] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 3-메탄설폰닐메틸-벤질아미드,
- [0204] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (6-디메틸아미노-피리딘-3-일메틸)-아미드,
- [0205] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-[메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-설파모일]-벤질아미드,
- [0206] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [6-(메탄설폰닐-메틸-아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미드,
- [0207] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (6-사이클로프로판설폰닐아미노-피리딘-3-일메틸)-아미드,
- [0208] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [6-(디메틸아미노-설폰닐아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미드,
- [0209] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-(2-하이드록시-에틸설파모일)-벤질아미드,
- [0210] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-(3-옥소-피페라진-1-설폰닐)-벤질아미드,
- [0211] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 3-메탄설폰닐-5-트리플루오로메틸-벤질아미드,
- [0212] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {6-[(2-디메틸아미노-에틸)-메탄설폰닐-아미노]-피리딘-3-일메틸}-아미드,
- [0213] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [6-(2-디메틸아미노에틸-1-메틸아미노-설폰닐아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미드,

- [0214] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (6-디메틸설파모일-피리딘-3-일메틸)-아미드,
- [0215] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {6-[메탄설포닐-(2-메톡시-에틸)-아미노]-피리딘-3-일메틸}-아미드,
- [0216] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모피리딘-4-일)-프로필]-아미드,
- [0217] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(5-브로모피리딘-3-일)-에틸]-아미드,
- [0218] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(6-브로모피리딘-3-일)-에틸]-아미드,
- [0219] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*R*)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드,
- [0220] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-에틸]-아미드,
- [0221] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(5-브로모피리딘-3-일)-부틸]-아미드,
- [0222] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모피리딘-4-일)-에틸]-아미드,
- [0223] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-브로모피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드,
- [0224] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-브로모피리딘-4-일)-에틸]-아미드,
- [0225] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(3-브로모페닐)-프로필]-아미드,
- [0226] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-프로필]-아미드,
- [0227] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메틸-피리딘-4-일)-프로필]-아미드,
- [0228] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (1-메틸-1*H*-피라졸-4-일메틸)-아미드,
- [0229] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (1-메틸-1*H*-피라졸-3-일메틸)-아미드,
- [0230] 3-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
- [0231] 4-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
- [0232] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (3-메틸-3*H*-이미다졸-4-일메틸)-아미드,
- [0233] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(5-브로모-티오펜-2-일)-프로필]-아미드, 및
- [0234] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-(2-하이드록시-1-메틸-에틸설파모일)-벤질아미드.
- [0235] 실시예 3: 1-(4-플루오로페닐)-6-옥시-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 3-트리플루오로메틸-벤질아미드 (3)의 합성



[0236]

[0237] DMF(3mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산(0.070g, 0.27mmol)의 혼합물에 Et<sub>3</sub>N(110μl, 0.79mmol)에 이어, 벤조트리아졸-1-일옥시)트리피콜리디노포스포늄헥사플루오로포스페이트(PyBOP)(170mg, 0.33mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 4-(4-메틸-피페라진-1-설포닐)-벤질아민(80mg, 0.3mmol)을 첨가하였다. 3시간 후, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄으로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 중의 0 내지 25% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 분말로써 수득하였다.

[0238] 다음 화합물들은 또한 실시예 3에 기재된 방법으로 제조하였다:

- [0239] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(테트라하이드로피란-4-일설포모일)-벤질아미드,
- [0240] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-설포닐)-벤질아미드,
- [0241] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(모르폴린-4-설포닐)-벤질아미드,
- [0242] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3,5-디메틸-벤질아미드,
- [0243] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3,5-디클로로-벤질아미드,
- [0244] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-[(2-하이드록시-에틸)-메틸-설포모일]-벤질아미드,
- [0245] [4-({[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-메틸)-벤젠설포닐아미노]-아세트산 메틸 에스테르,
- [0246] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미드,
- [0247] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-[(메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-설포모일)-메틸]-벤질아미드,
- [0248] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-[(1-메틸-피페리딘-4-일설포모일)-메틸]-벤질아미드,
- [0249] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3-메톡시-4-메틸설포모일-벤질아미드,
- [0250] 1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)-에틸]-아미드,
- [0251] 1-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)-프로필]-아미드,
- [0252] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(2-브로모피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드,
- [0253] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-((R)-2-하이드록시-프로필설포모일)-벤질아미드,
- [0254] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-((S)-2-하이드록시-프로필설포모일)-벤질아미드,
- [0255] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(3-브로모-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드,
- [0256] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(3-브로모-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드,
- [0257] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(3-브로모-4-메톡시-페닐)-부틸]-아미드,
- [0258] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(3-브로모-4-메톡시-페닐)-부틸]-아미드,
- [0259] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(2-하이드록시-2-메틸-프로필설포모일)-벤질아미드,

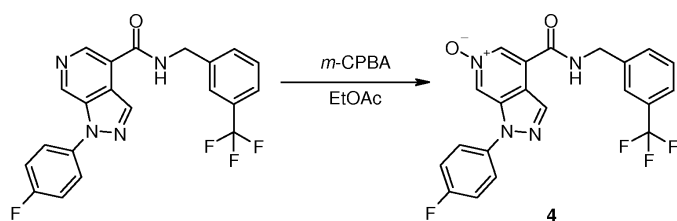
- [0260] 2-[5-({[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노}-메틸)-피리딘-2-일아미노]-프로피온산 에틸 에스테르,
- [0261] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(4-브로모-3-메톡시-페닐)-프로필]-아미드,
- [0262] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메틸설파닐-옥사졸-5-일)-에틸]-아미드,
- [0263] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-프로필]-아미드,
- [0264] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(4-브로모-2-메틸-2*H*-피라졸-3-일)-프로필]-아미드,
- [0265] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*R*)-1-(1*H*-피라졸-4-일)-프로필]-아미드,
- [0266] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(1*H*-피라졸-4-일)-프로필]-아미드,
- [0267] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [2-(메탄설폰닐-메틸-아미노)-피리미딘-5-일메틸]-아미드,
- [0268] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일메틸)-아미드,
- [0269] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(4-메탄설폰닐-1*H*-피롤-2-일)-프로필]-아미드,
- [0270] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*R*)-1-[1-(톨루엔-4-설폰닐)-1*H*-피롤-3-일]-프로필}-아미드,
- [0271] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*S*)-1-[1-(톨루엔-4-설폰닐)-1*H*-피롤-3-일]-프로필}-아미드,
- [0272] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*S*)-1-[5-브로모-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1*H*-피롤-3-일]-프로필}-아미드,
- [0273] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [2-(아세틸-메틸-아미노)-피리미딘-5-일메틸]-아미드,
- [0274] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일메틸)-아미드,
- [0275] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [2-(메탄설폰닐-메틸-아미노)-피리미딘-4-일메틸]-아미드,
- [0276] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {1-[2-(메탄설폰닐-메틸-아미노)-피리미딘-5-일]-프로필}-아미드,
- [0277] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*S*)-1-[4-브로모-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1*H*-피롤-2-일]-프로필}-아미드, 및
- [0278] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*R*)-1-[4-브로모-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1*H*-피롤-2-일]-프로필}-아미드.
- [0279] 다음 화합물들은 또한 다음과 같이 변형하여 실시예 3에 기재된 방법으로 제조하였다. 커플링 시약 벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄헥사플루오로포스페이트(PyBOP)를 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)로 대체하였다:
- [0280] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메틸설파닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드,
- [0281] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(6-메탄설폰닐-1-옥시-피리딘-3-일)-프로필]-아미드,
- [0282] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-프로필]-아미드,
- [0283] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-프로필]-아미드,

- [0284] 1-(테트라하이드로피란-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드,
- [0285] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 ((*S*)-1-티오펜-3-일-프로필)-아미드,
- [0286] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 ((*R*)-1-티오펜-3-일-프로필)-아미드,
- [0287] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설폰닐-1-옥시-피리딘-4-일메틸)-아미드,
- [0288] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로필]-아미드,
- [0289] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(4-메탄설폰닐-티오펜-2-일)-프로필]-아미드,
- [0290] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-브로모피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드,
- [0291] 1-(테트라하이드로피란-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(5-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드,
- [0292] 1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드,
- [0293] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-4-일)-프로필]-아미드,
- [0294] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(4-브로모-티아졸-2-일)-프로필]-아미드,
- [0295] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(4-브로모-티아졸-2-일)-에틸]-아미드,
- [0296] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-2-시아노-에틸]-아미드,
- [0297] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*R*)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-2-하이드록시-에틸]-아미드,
- [0298] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-브로모-6-메틸-피리딘-4-일메틸)-아미드,
- [0299] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-아미드,
- [0300] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (1-메탄설폰닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-아미드,
- [0301] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에틸-2,2,2-*D*3]-아미드,
- [0302] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에틸-1,2,2,2-*D*4]-아미드,
- [0303] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(3-브로모-이속사졸-5-일)-프로필]-아미드, 및
- [0304] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (3-브로모-이속사졸-5-일메틸)-아미드.
- [0305] 다음 화합물들은 또한 다음과 같이 변형하여 실시예 3에 기재된 방법으로 제조하였다. 커플링 시약 벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄헥사플루오로포스페이트(PyBOP)를 0-(벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU)로 대체하였다:
- [0306] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설폰닐-6-메톡시-피리딘-4-일메틸)-아미드,
- [0307] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(5-메탄설폰닐-푸란-2-일)-프로필]-아미드,
- [0308] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-클로로-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드,
- [0309] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(3-메틸-3*H*-이미다졸-4-일)-프로필]-아미드,



- [0310] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (5-브로모-티오펜-2-일메틸)-아미드,  
 [0311] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (4-브로모-티오펜-2-일메틸)-아미드,  
 [0312] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-브로모-티아졸-4-일메틸)-아미드,  
 [0313] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-브로모-티아졸-5-일메틸)-아미드,  
 [0314] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-에틸-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로필]-아미드,  
 [0315] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 ((*S*)-1-티아졸-2-일-프로필)-아미드, 및  
 [0316] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(5-메탄설폰닐-티오펜-3-일)-프로필]-아미드.

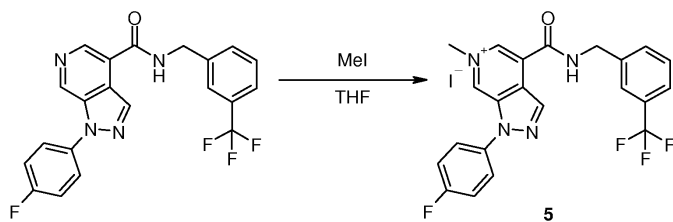
- [0317] 실시예 4: 1-(4-플루오로페닐)-6-옥시-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 3-트리플루오로메틸-벤질아미드 (4)의 합성



[0318]

- [0319] EtOAc(2mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 3-트리플루오로메틸-벤질아미드 (0.060g, 0.14mmol)의 용액에 77% *m*-클로로퍼벤조산(*m*-CPBA)(50mg, 0.2mmol)을 첨가하였다. 18시간 후, 침전물이 형성되고, 혼합물을 에테르(5mL)로 희석시키고, 침전물을 에테르로 여과 세척하여 수집하여 표제 화합물을 수득하였다.

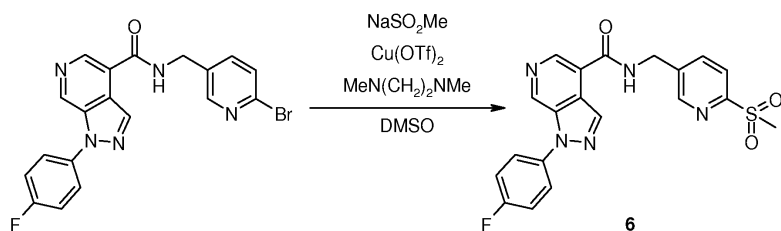
- [0320] 실시예 5: 1-(4-플루오로페닐)-6-메틸-4-(3-트리플루오로메틸-벤질카바모일)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-6-이우요오다이드(5)의 합성



[0321]

- [0322] THF(2mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 3-트리플루오로메틸-벤질아미드 (0.060g, 0.14mmol)의 용액에 요오도메탄(0.50mL, 4.0mmol)을 첨가하였다. 반응물을 TLC(EtOAc-헥산 4:6)로 모니터링하였다. 11일 후, 반응은 백색 침전물을 수득하였다. 혼합물을 질소 스트림하에 농축시키고, 잔사를 수 방울의 메탄올과 함께 에테르로 연마한 다음, 헥산을 첨가하였다. 고체를 여과 수집하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

- [0323] 실시예 6: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (6-메탄설폰닐-피리딘-3-일메틸)-아미드 (6)의 합성



[0324]

[0325]

DMSO(1mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (6-브로모피리딘-3-일메틸)-아미드 (62mg, 0.15mmol)가 충전된 마이크로파 튜브에 구리(II) 트리플루오로메탄설포네이트(53mg, 0.15mmol), 나트륨 메탄설포네이트(24mg, 0.24mmol) 및 *N,N'*-디메틸에틸렌 디아민(47μl, 0.44mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파로 110℃에서 45분 동안 가온시켰다. 반응물을 TLC(EtOAc)로 모니터링하였다. 반응물을 포화된 수성 염화암모늄(10mL)으로 희석시키고, EtOAc(4 x 7mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 포화된 수성 염화암모늄(3 x 7mL), 염수(7mL), 수성 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7mL), 염수(7mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 고체를 에테르로 연마하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0326]

다음 화합물들은 또한 실시예 6에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0327]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (5-메탄설포닐-피리딘-3-일메틸)-아미드,

[0328]

1-(4-클로로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(5-메탄설포닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드,

[0329]

1-(4-클로로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(5-메탄설포닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드,

[0330]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드,

[0331]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*R*)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드,

[0332]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [2,2,2-트리플루오로-1-(6-메탄설포닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드,

[0333]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(6-메탄설포닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드,

[0334]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드,

[0335]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(6-메탄설포닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드,

[0336]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(6-메탄설포닐-피리딘-3-일)-부틸]-아미드,

[0337]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*R*)-1-(3-메탄설포닐-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드,

[0338]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(3-메탄설포닐-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드,

[0339]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(3-메탄설포닐-4-메톡시-페닐)-부틸]-아미드,

[0340]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*R*)-1-(3-메탄설포닐-4-메톡시-페닐)-부틸]-아미드,

[0341]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(3-메탄설포닐-페닐)-프로필]-아미드,

[0342]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(3-메탄설포닐-페닐)-에틸]-아미드,

[0343]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(4-메탄설포닐-피리딘-2-일)-프로필]-아미드,

[0344]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(5-메탄설포닐-티오펜-2-일)-프로필]-아미드, 및

[0345]

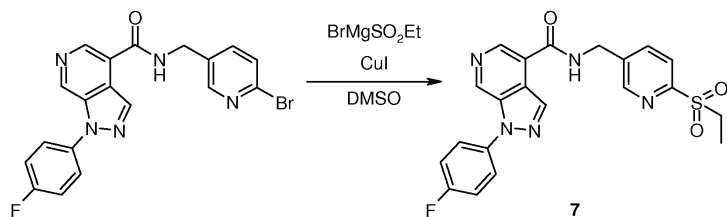
1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드.

[0346]

실시예 7: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (6-메탄설포닐-피리딘-3-일메틸)-아미드



(7)의 합성



[0347]

[0348]

DMSO(3mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-브로모피리딘-3-일메틸)-아미드 (80mg, 0.2mmol)가 충전된 마이크로파 튜브에 마그네슘 브로마이드 에탄설피네이트 염(122mg, 0.618mmol)(SO<sub>2</sub>와 함께 그리냐르 시약, 에틸마그네슘 브로마이드로 처리하여 제조함)에 이어, 요요드화구리(210mg, 1.1mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파로 130℃에서 1시간 동안 가온시켰다. 반응물은 TLC(EtOAc)로 모니터링하여 출발 브로마이드보다 더 극성인 주요한 신규 생성물을 나타내었다. 반응물을 먼저 포화된 수성 탄산칼륨(5mL)에 이어, 포화된 수성 염화암모늄(10mL)으로 희석시키고, EtOAc(5 x 10mL)로 희석시켰다. 합한 유기 층을 포화된 수성 염화암모늄(3 x 10mL), 염수(3 x 10mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 활성탄으로 처리하고, 규조토를 통해 여과하고, 농축시켰다. 고체를 디클로로메탄에 용해시키고, EtOAc-디클로로메탄(25:75에 이어, 1:1에 이어, 66:34에 이어, 75:25)으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켰다. 칼럼으로부터의 물질을 에테르로 연마하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0349]

다음 화합물들은 또한 실시예 7에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0350]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-사이클로프로판설피노닐-피리딘-3-일메틸)-아미드,

[0351]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (5-에탄설피노닐-피리딘-3-일메틸)-아미드,

[0352]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-에탄설피노닐-피리딘-4-일메틸)-아미드,

[0353]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-사이클로프로판설피노닐-피리딘-4-일메틸)-아미드,

[0354]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-에탄설피노닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드,

[0355]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-에탄설피노닐-피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드,

[0356]

다음 화합물들은 또한 실시예 7에 기재된 방법으로부터 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-에탄설피노닐-피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드의 제조 동안 분리하였다:

[0357]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-피리딘-4-일-부트-3-에닐)-아미드.

[0358]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-에탄설피노닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드,

[0359]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-에탄설피노닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드,

[0360]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-에탄설피노닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드,

[0361]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-에탄설피노닐-피리딘-2-일)-에틸]-아미드,

[0362]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-에탄설피노닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드,

[0363]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-에탄설피노닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드,

[0364]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-에탄설피노닐-피리딘-2-일)-프로필]-아미드.

[0365]

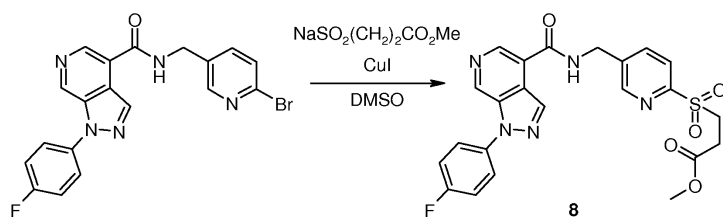
다음 메틸설피노들은 또한 DMSO 중의 나트륨 메탄설피네이트 및 CuI를 사용하여 실시예 7에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0366]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(5-메탄설피노닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드,

- [0367] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(5-메탄설포닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드,
- [0368] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(6-메탄설포닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드,
- [0369] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(5-메탄설포닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드,
- [0370] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(5-메탄설포닐-피리딘-3-일)-부틸]-아미드,
- [0371] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(6-메탄설포닐-피리딘-2-일)-에틸]-아미드,
- [0372] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드,
- [0373] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(6-메탄설포닐-피리딘-2-일)-프로필]-아미드,
- [0374] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(4-메탄설포닐-3-메톡시-페닐)-프로필]-아미드,
- [0375] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드,
- [0376] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (5-메탄설포닐-티오펜-2-일메틸)-아미드,
- [0377] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (4-메탄설포닐-티오펜-2-일메틸)-아미드,
- [0378] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설포닐-티아졸-4-일메틸)-아미드, 및
- [0379] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설포닐-티아졸-5-일메틸)-아미드.

[0380] 실시예 8: 3-[5-({[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노}-메틸)-피리딘-2-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르(8)의 합성



[0381]

[0382] DMSO(2mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (6-브로모피리딘-3-일메틸)-아미드 (150mg, 0.35mmol)의 용액에 나트륨 3-메톡시-3-옥소프로판-1-설피네이트(125mg, 0.717mmol)에 이어, 요요드화 구리(I)(135mg, 0.708mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 마이크로파로 110℃에서 35분 동안 가온시켰다. 반응물은 TLC(EtOAc)로 모니터링하여 출발 브로마이드보다 약간 더 극성인 신규한 생성물을 나타내었다. 이어서, 반응물을 염수(10mL)로 희석시키고, EtOAc(4 x 10mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(5 x 10mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 고체를 디클로로메탄에 용해시키고, EtOAc-디클로로메탄(25:75에 이어, 1:1에 이어, 75:25)으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켰다. 칼럼으로부터의 물질을 에테르로 연마하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0383] 다음 화합물들은 또한 실시예 8에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0384] 3-[4-({[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노}-메틸)-피리딘-2-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르,

[0385] 3-[5-(1-({[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노}-부틸)-피리딘-3-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르,

[0386] 3-[5-((*S*)-1-({[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노}-부틸)-피리딘-3-설포닐]-프

로피온산 메틸 에스테르,

[0387] 다음 두 화합물들은 또한 실시예 8에 기재된 방법으로부터 3-[5-((S)-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-부틸)-피리딘-3-설폰일]-프로피온산 메틸 에스테르의 제조 동안 분리하였다:

[0388] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-피리딘-3-일-부틸)-아미드, 및

[0389] 3-[5-((S)-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-부틸)-피리딘-3-설폰일]-프로피온산,

[0390] 3-[5-((S)-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-피리딘-3-설폰일]-프로피온산 메틸 에스테르,

[0391] 다음 두 화합물들은 또한 실시예 8에 기재된 방법으로부터 3-[5-((S)-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-피리딘-3-설폰일]-프로피온산 메틸 에스테르의 제조 동안 생성물로서 분리하였다:

[0392] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-피리딘-3-일-프로필)-아미드, 및

[0393] 3-[5-((S)-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-피리딘-3-설폰일]-프로피온산,

[0394] 3-[6-((S)-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-에틸)-피리딘-2-설폰일]-프로피온산 메틸 에스테르,

[0395] 다음 화합물은 또한 실시예 8에 기재된 방법으로부터 3-[6-((S)-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-에틸)-피리딘-2-설폰일]-프로피온산 메틸 에스테르의 제조 동안 생성물로서 분리하였다:

[0396] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-피리딘-2-일-에틸)-아미드,

[0397] 3-[4-((S)-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-피리딘-2-설폰일]-프로피온산 메틸 에스테르,

[0398] 3-[4-((S)-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-에틸)-피리딘-2-설폰일]-프로피온산 메틸 에스테르,

[0399] 다음 화합물은 또한 실시예 8에 기재된 방법으로부터 3-[4-((S)-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-에틸)-피리딘-2-설폰일]-프로피온산 메틸 에스테르의 제조 동안 분리하였다:

[0400] 3-[4-((S)-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-에틸)-피리딘-2-설폰일]-프로피온산,

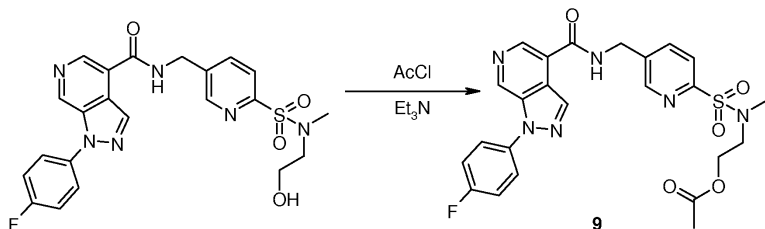
[0401] 3-[5-((S)-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-에틸)-피리딘-3-설폰일]-프로피온산 메틸 에스테르, 및

[0402] 3-[6-((S)-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-피리딘-2-설폰일]-프로피온산 메틸 에스테르,

[0403] 다음 화합물은 또한 실시예 8에 기재된 방법으로부터 3-[6-((S)-1-{[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-피리딘-2-설폰일]-프로피온산 메틸 에스테르의 제조 동안 분리하였다:

[0404] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 ((*S*)-1-피리딘-2-일-프로필)-아미드.

[0405] 실시예 9: 아세트산 2-([4-([1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-메틸]-벤젠설포닐)-메틸-아미노}-에틸 에스테르(9)의 합성



[0406]

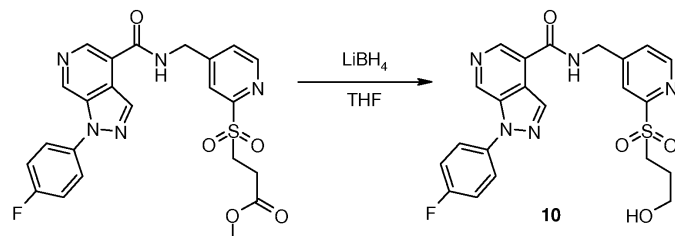
[0407] 디클로로메탄 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-[(2-하이드록시-에틸)-메틸-설포아모일]-벤질아미드(50mg, 0.1mmol), Et<sub>3</sub>N(16μl, 0.14mmol)의 실온에서의 용액에 아세트산 클로라이드(0.010mL, 0.11mmol)를 첨가하였다. 4시간 후, 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 유기 층을 포화된 수성 중탄산나트륨, 1*N* 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 수득한다.

[0408] 다음 화합물들은 또한 실시예 9에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0409] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(1-아세트-피페리딘-3-일)-프로필]-아미드, 및

[0410] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(1-아세트-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드.

[0411] 실시예 10: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [2-(3-하이드록시-프로판-1-설포닐)-피리딘-4-일메틸]-아미드(10)의 합성



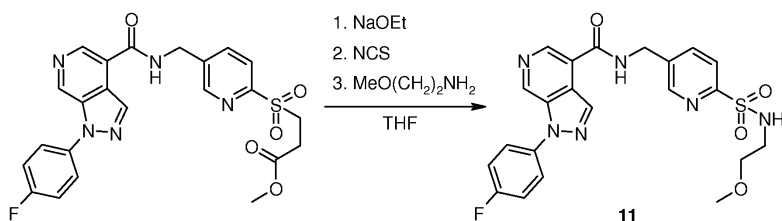
[0412]

[0413] THF(5mL) 중의 3-[4-([1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-메틸]-피리딘-2-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르(33mg, 0.066mmol)의 실온에서의 용액에 수소화붕소리튬(8.6mg, 0.40mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 환류에서 가온시켰다. 1시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물(50mL)로 급냉시키고, EtOAc(50mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2 x 25mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 0-10% MeOH의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켰다. 잔사를 역상 HPLC로 추가로 정제시켰다. 목적하는 분획을 합하고, 동결건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

[0414] 다음 화합물은 또한 실시예 10에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0415] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*S*)-1-[2-(3-하이드록시-프로판-1-설포닐)-피리딘-4-일]-에틸}-아미드.

[0416] 실시예 11: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [6-(2-메톡시-에틸설포아모일)-피리딘-3-일메틸]-아미드(11)의 합성



[0417]

[0418]

THF(5mL) 중의 3-[5-({[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-메틸)-피리딘-2-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르(100mg, 0.2mmol)의 용액에 에탄올 중의 새롭게 제조된 나트륨 에톡사이드(200 $\mu$ l, 0.2mmol)의 8% 용액을 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, TLC(EtOAc)로 출발 물질이 사라졌음을 모니터링하였다. 이어서, 혼합물을 질소 스트림하에 농축 건조시켰다. 혼합물을 THF로 다시 희석시킨 다음, *N*-클로로석신이미드(55mg, 0.41mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 2-메톡시에틸아민(0.100mL, 1.15mmol)을 한 분획으로 첨가하였다. 15분 후, 혼합물을 포화된 염화암모늄으로 희석시키고, EtOAc(3 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 x 10mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질은 메탄올-EtOAc(0:100에 이어, 0.5:99.5에 이어, 1:99에 이어, 2:98)로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 칼럼으로부터의 물질을 메탄올-EtOAc(1:9)로 용출시키는 분취용 실리카 겔 TLC를 사용하여 두번째 정제하였다. 플레이트로부터의 물질을 EtOAc-에테르-헥산으로 연마하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0419]

다음 화합물들은 또한 실시예 11에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0420]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-사이클로프로필설파모일-피리딘-3-일)-프로필]-아미드, 및

[0421]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(테트라하이드로피란-4-일설파모일)-피리딘-3-일메틸]-아미드.

[0422]

다음 화합물들은 또한 다음과 같이 변형하여 실시예 11에 기재된 방법으로 제조하였다: *N*-클로로석신이미드를 클로로아민 T로 대체하였다:

[0423]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(5-메틸설파모일-피리딘-3-일)-부틸]-아미드, 및

[0424]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-메틸설파모일-피리딘-3-일)-부틸]-아미드.

[0425]

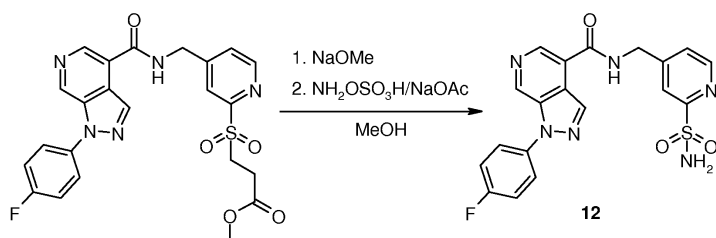
다음 화합물은 또한 실시예 11에 기재된 방법으로부터 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-메틸설파모일-피리딘-3-일)-부틸]-아미드의 제조 동안 분리하였다:

[0426]

5-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-부틸)-피리딘-3-설포산.

[0427]

실시예 12: 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-설파모일-피리딘-4-일메틸)-아미드 (12)의 합성



[0428]

[0429]

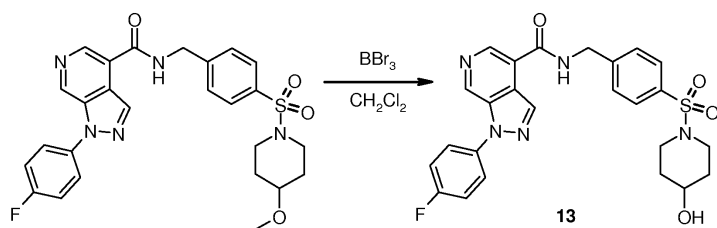
DMSO(1mL) 중의 3-[4-({[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-메틸)-피리딘-2-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르(37mg, 0.07mmol)의 용액을 메탄올 중의 새롭게 제조된 나트륨 메톡사이드(28 $\mu$ l, 0.08mmol)의 15% 용액을 첨가하였다. 15분 후, 혼합물을 수욕에 위치시키고, 물(4mL) 중의 *N*-하이드록실아민-O-설포산(168mg, 1.49mmol) 및 나트륨 아세테이트(97mg, 1.2mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 수욕을 제거하였다. 60시간 후, 혼합물을 EtOAc(20mL) 및 물(20mL)로 희석하고, 수성 층을 EtOAc(3 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(4 x 20mL, pH = 5까지)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하

여 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 칼럼으로부터의 물질을 에테르(3회)로 연마하고, 여과하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0430] 다음 화합물들은 또한 실시예 12에 기재된 방법으로 제조하였다:

- [0431] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(5-설파모일-피리딘-3-일)-부틸]-아미드,  
 [0432] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(5-설파모일-피리딘-3-일)-부틸]-아미드,  
 [0433] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(5-설파모일-피리딘-3-일)-에틸]-아미드,  
 [0434] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(5-설파모일-피리딘-3-일)-프로필]-아미드,  
 [0435] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(6-설파모일-피리딘-2-일)-프로필]-아미드,  
 [0436] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-설파모일-피리딘-4-일)-프로필]-아미드,  
 [0437] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-설파모일-피리딘-4-일)-에틸]-아미드,  
 [0438] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(6-설파모일-피리딘-2-일)-에틸]-아미드.

[0439] 실시예 13: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-(4-하이드록시-피페리딘-1-설포닐)-벤질아미드(13)의 합성



[0440]

[0441] 디클로로메탄(5mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 4-(4-메톡시-피페리딘-1-설포닐)-벤질아미드(0.080g, 0.15mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 디클로로메탄 중의 삼브롬화붕소(0.2mL, 0.2mmol)의 1M 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 반응물을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하여 부분 전환을 나타내었다. 추가의 삼브롬화붕소(0.4mL, 0.4mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 혼합물을 포화된 수성 중탄산나트륨으로 급냉시킨 다음, EtOAc(3 x 10mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(3 x 5mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc 중의 0-30% 아세토니트릴의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.

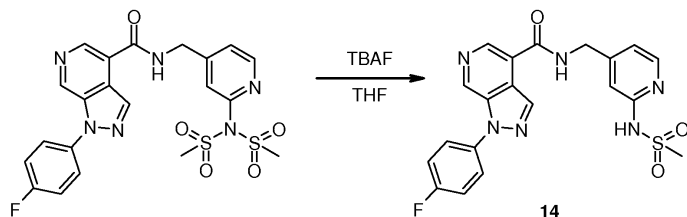
[0442] 다음 화합물들은 또한 실시예 13에 기재된 방법으로 제조하였다:

- [0443] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(4-하이드록시-3-메탄설포닐-페닐)-부틸]-아미드,  
 [0444] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*R*)-1-(4-하이드록시-3-메탄설포닐-페닐)-부틸]-아미드,  
 [0445] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [6-(2-하이드록시-에틸설파모일)-피리딘-3-일메틸]-아미드,  
 [0446] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(4-하이드록시-3-메탄설포닐-페닐)-프로필]-아미드,  
 [0447] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(3-하이드록시-4-메탄설포닐-페닐)-프로필]-아미드,  
 [0448] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 3-하이드록시-4-메탄설포닐-벤질아미드, 및



[0449] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 2-하이드록시-4-메탄설포닐-벤질아미드.

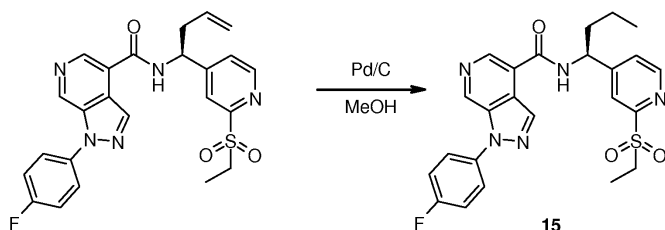
[0450] 실시예 14: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설포닐아미노-피리딘-4-일메틸)-아미드(14)의 합성



[0451]

[0452] THF(1mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2,2-비스메탄설포닐아미노-피리딘-4-일메틸)-아미드(36mg, 0.069mmol)의 용액에 THF 중의 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드(347 $\mu$ l, 0.347mmol)의 1M 용액을 첨가하고, 혼합물을 환류에서 가온시켰다. 1시간 후, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(15mL)으로 급냉시키고, EtOAc(15mL)로 희석시켰다. 유기 상을 분리하고, NaHCO<sub>3</sub>(10mL), 염수(10mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

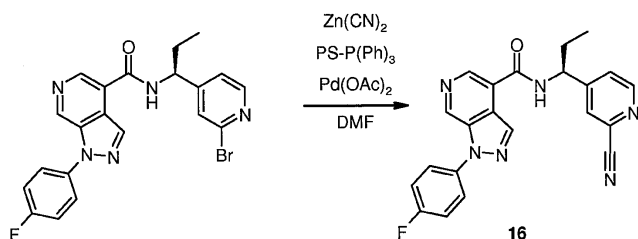
[0453] 실시예 15: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-에탄설포닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드(15)의 합성



[0454]

[0455] MeOH(30mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-에탄설포닐-피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드(136mg, 0.284mmol)의 용액을 연속 유동 수소화 장치(조건: 충분한 H<sub>2</sub> 방식, 유속 1mL/분, 30 $^{\circ}$ C, 1atm)를 사용하여 10% Pd/C 상에서 수소화하였다. 용액을 진공하에 농축시키고, 물(0.1% TFA) 중의 5-95% 아세토니트릴(0.1% TFA)(유속 = 25mL/min)의 20분 구배를 사용하여 역상 HPLC로 정제하였다. 목적하는 분획을 합하고, 포화된 수성 중탄산나트륨으로 중화시키고, 디클로로메탄(3 x 20mL)으로 추출시켰다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0456] 실시예 16: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-시아노-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(16)의 합성

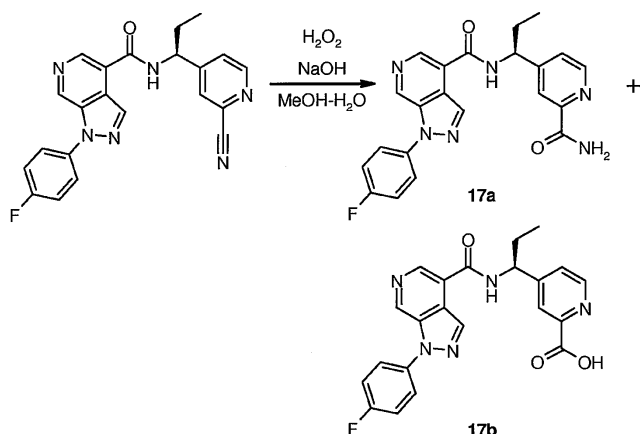


[0457]

[0458] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-브로모피리딘-4-일)-프로필]-아미드

(0.10g, 0.22mmol), PS-트리페닐포스핀(20mg, 0.04mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(5mg, 0.02mmol), 아연 시아나이드(26mg, 0.22mmol) 및 DMF(2mL)가 충전된 마이크로파 바이알을 마이크로파로 140℃에서 가온시켰다. 30분 후, 추가의 아연 시아나이드(25mg, 0.22mmol)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로파로 140℃에서 가온시켰다. 30분 후, 혼합물을 디에틸 에테르로 여과 세척하였다. 여액을 에테르로 희석시키고, 물(2 x 40mL) 및 염수(40mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 역상 HPLC로 정제하였다. 칼럼으로부터 목적하는 분획을 포화된 수성 중탄산나트륨으로 농축 희석시키고, 디클로로메탄(2 x 25mL)으로 추출시키고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

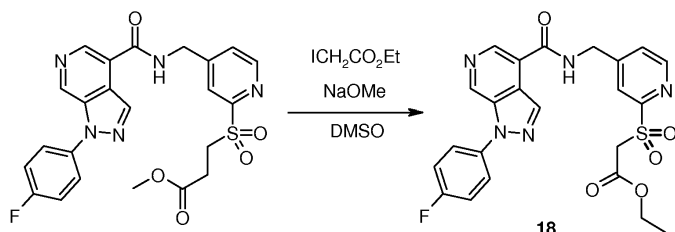
[0459] 실시예 17: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-카바모일-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(17a) 및 4-((*S*)-1-[[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피리딘-2-카복실산(17b)의 합성



[0460]

[0461] 30% 수성 과산화수소(1mL), 1N 수성 NaOH(3mL) 및 메탄올(1mL)의 혼합물에 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-시아노-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(40mg, 0.1mmol)를 첨가하였다. 4시간 후, 반응물을 농축시키고, DMSO(0.5mL), 아세트니트릴-물(1mL)에 용해시키고, 여과하고 역상 HPLC로 정제하였다. 아미드를 함유하는 목적하는 분획을 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화된 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 카복실산을 함유하는 목적하는 분획을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0462] 실시예 18: 4-((1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐)-아미노)-메틸)-피리딘-2-설폰닐)-아세트산 에틸 에스테르(18)의 합성

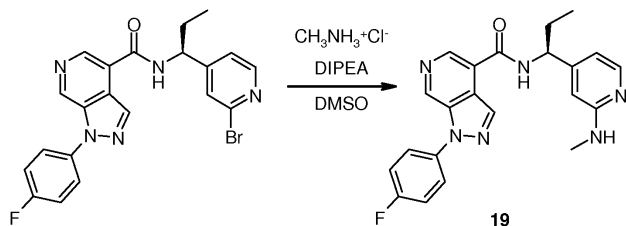


[0463]

[0464] DMSO(5mL) 중의 3-[4-((1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐)-아미노)-메틸)-피리딘-2-설폰닐]-프로피온산 메틸 에스테르(200mg, 0.4mmol)의 용액을 메탄올 중의 나트륨 메톡사이드의 15% 용액(150μL, 0.42mmol)으로 처리하였다. 15분 후, 혼합물을 냉각시키고(수욕), 에틸 요오도아세테이트(50μL, 0.42mmol)를 첨가한 다음, 수욕을 제거하였다. 18시간 후, 혼합물을 EtOAc(30mL) 및 물(30mL)로 희석시키고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(3 x 20mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 물(20mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 중의 0-6% 메탄올의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 칼럼으로부터의 물질을 에테르로 2회 연마하고, 여과하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 황갈색 고체로서 수득하였다.



[0465] 실시예 19: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메틸아미노-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(19)의 합성



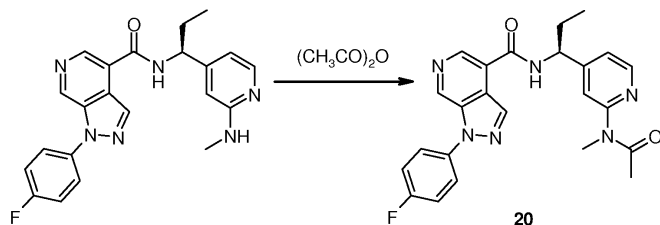
[0466]

[0467] DMSO(2mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-브로모피리딘-4-일)-프로필]-아미드(0.10g, 0.22mmol), 메틸아민 하이드로클로라이드(45mg, 0.67mmol) 및 DIPEA(203μL, 1.17mmol)가 충전된 밀봉된 튜브를 160℃에서 가온시켰다. 16시간 후, 반응물을 포화된 수성 중탄산나트륨(50mL)으로 희석시키고, 디클로로메탄(5 x 10mL)으로 추출시켰다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 디클로로메탄 중의 10% 메탄올로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0468] 다음 화합물은 또한 다음과 같이 변형하여 실시예 19에 기재된 방법으로 제조하였다. 클로로피리딘은 DIPEA의 부재하에 모르폴린과 반응시켰다:

[0469] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-프로필]-아미드.

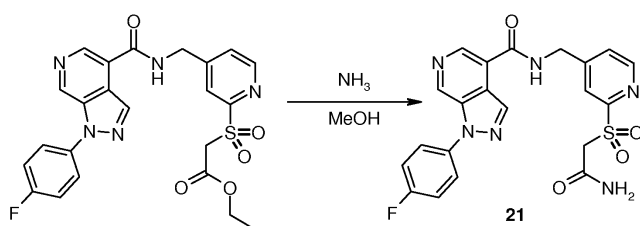
[0470] 실시예 20: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*S*)-1-[2-(아세틸-메틸-아미노)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드(20)의 합성



[0471]

[0472] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메틸아미노-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(20mg, 0.05mmol) 및 아세트산 무수물(2.0mL, 21mmol)의 혼합물을 60℃에서 가온시켰다. 4시간 후, 혼합물을 1N 수성 NaOH로 희석시켰다. 20분 후, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출시키고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 물질을 디클로로메탄 중의 0-10% 메탄올의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

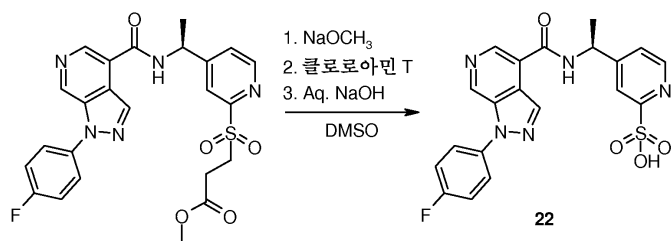
[0473] 실시예 21: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-카바모일메탄설포닐-피리딘-4-일메틸)-아미드(21)의 합성



[0474]

[0475] 밀봉된 튜브에서, 메탄올(345 $\mu$ l, 2.41mmol) 중의 암모니아의 7N 용액 중의 [4-([1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-메틸]-피리딘-2-설포닐]-아세트산 에틸 에스테르(40mg, 0.08mmol)의 용액을 100℃에서 가온시켰다. 6시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성되는 침전물을 여과 수집하였다. 고체를 물(0.1% TFA) 중의 5-95% 아세토니트릴(0.1% TFA)의 20분 구배를 사용하는 역상 HPLC(C18 칼럼, 유속 = 25mL/분)로 정제하였다. 칼럼으로부터의 목적하는 분획을 합하고, 포화된 수성 중탄산나트륨으로 중화시키고, 농축시키고, 디클로로메탄(3 x 30mL) 중의 메탄올의 10% 용액으로 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 고체를 메탄올(3 x 1mL)로 연마하고, 여과하고 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

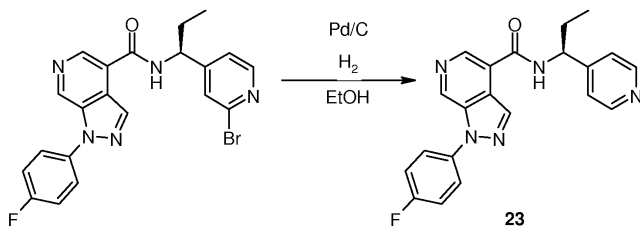
[0476] 실시예 22: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-카바모일메탄설포닐-피리딘-4-일메틸)-아미드(22)의 합성



[0477]

[0478] DMSO(1.7mL) 중의 3-[4-((*S*)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-에틸)-피리딘-2-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르(120mg, 0.23mmol)의 실온에서의 용액에 새롭게 제조된 메탄올 중의 14% 나트륨 메톡사이드의 용액(90 $\mu$ l, 0.23mmol)을 첨가하였다. 반응물을 TLC로 모니터링하였다. 10분 후, *N*-클로로-*p*-톨루엔설포나미드 나트륨 염(클로르아민 T)(106mg, 0.465mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반한 다음, 1N 수성 수산화나트륨(0.3mL)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, HPLC-MS는 목적하는 생성물 및 설포닐 클로라이드가 형성되었음을 나타내었다. 추가의 1N 수성 NaOH(0.2mL)를 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시키고, DMSO(2.3mL)에 용해시킨 다음, 물(0.3mL)로 희석시키고, 여과하였다. 여액을 물(0.1% TFA) 중의 15-85% 아세토니트릴의 구배를 사용하는 역상 HPLC(Sunfire Prep C18 OBD 5mM, 30 x 150mm 칼럼)로 정제하였다. 칼럼으로부터의 고체를 에테르 및 헥산으로 세척하고, 여과 수집하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0479] 실시예 23: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 ((*S*)-1-피리딘-4-일-프로필)-아미드(23)의 합성



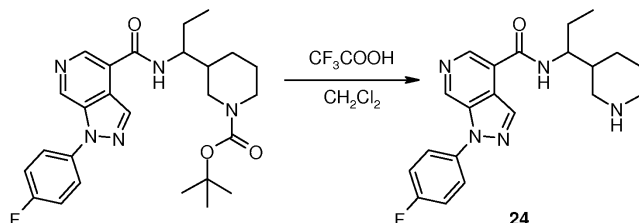
[0480]

[0481] 에탄올(10mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-브로모피리딘-4-일)-프로필]-아미드(165mg, 0.363mmol) 및 탄소상 10% 팔라듐(77mg)의 혼합물을 1atm의 수소하(벌룬)에 위치시켰다. 16시간 후, 규조토(300mg)를 첨가하고, 혼합물 및 용액을 규조토를 통해 여과시키고, 농축시켜 오일을 수득하였다. 조 물질을 물 중의 아세토니트릴의 4:1 혼합물에 용해시키고, 역상 HPLC로 정제시켰다. 칼럼으로부터 목적하는 분획을 농축시켜 아세토니트릴을 제거하고, 포화된 수성 중탄산나트륨으로 희석시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0482] 다음 화합물은 또한 반응 용매로서 에탄올을 사용하여 실시예 23에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0483] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 ((*S*)-1-티오펜-2-일-프로필)-아미드.

[0484] 실시예 24: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (1-피페리딘-3-일-프로필)-아미드(24)의 합성



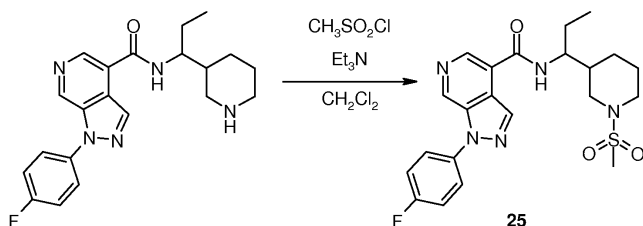
[0485]

[0486] 3-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.1g, 2.3mmol)에 디클로로메탄(10mL) 중의 트리플루오로아세트산의 10% 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 반응물은 HPLC-MS로 모니터링하여 불완전한 전환을 나타내었다. 추가의 트리플루오로아세트산(1mL)을 첨가하였다. 혼합물을 HPLC-MS가 출발 물질이 소비되었음을 나타낼 때까지 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 EtOAc(100mL)로 희석시키고, 포화된 수성 중탄산나트륨(pH = 10)으로 염기성으로 만들고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질의 일부는 물(0.1% TFA) 중의 15-85% 아세토니트릴의 구배로 용출시키는 역상 HPLC(Sunfire PrepC18 OBD 5mm 30 x 150mm 칼럼)로 정제하였다. 칼럼으로부터의 분획을 농축시켜 아세토니트릴을 제거하고, 포화된 수성 중탄산나트륨으로 염기성으로 만들고, EtOAc로 추출시켰다. 유기 층을 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 폼(foam)으로서 수득하였다.

[0487] 다음 화합물은 또한 실시예 24에 기재된 방법으로부터 제조하였다:

[0488] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (1-피페리딘-4-일-프로필)-아미드.

[0489] 실시예 25: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(1-메탄설포닐-피페리딘-3-일)-프로필]-아미드(25)의 합성



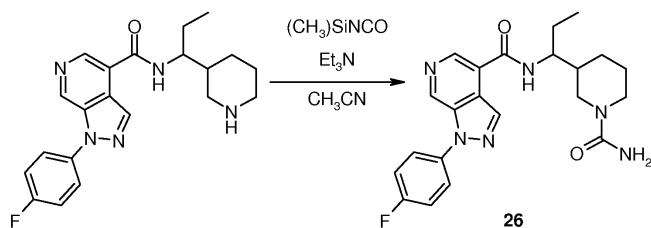
[0490]

[0491] 디클로로메탄(3mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (1-피페리딘-3-일-프로필)-아미드(0.10g, 0.26mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(58μl, 0.42mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(31μl, 0.39mmol)를 첨가하였다. 18시간 후, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄으로 급냉시키고, 디클로로메탄으로 추출시켰다. 유기 상을 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 0-95% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0492] 다음 화합물은 또한 실시예 25에 기재된 방법으로부터 제조하였다:

[0493] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드.

[0494] 실시예 26: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(1-카바모일-피페리딘-3-일)-프로필]-아미드(26)의 합성



[0495]

[0496]

아세트니트릴(1mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (1-피페리딘-3-일-프로필)-아미드(0.10g, 0.26mmol)의 용액에 Et<sub>3</sub>N(79μl, 0.79mmol)에 이어, 85% 트리메틸실릴 이소시아네이트(125μl, 0.784mmol)를 첨가하였다. 4시간 후, 혼합물을 여과하고, 고체를 결정화시키려는 시도는 실패로 입증되었다. 고체 및 여액을 합하고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출시켰다. 합한 유기 층을 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0497]

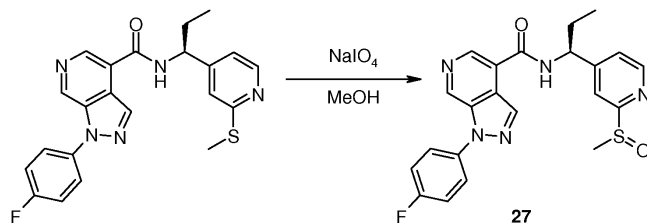
다음 화합물은 또한 실시예 26에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0498]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(1-카바모일-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드.

[0499]

실시예 27: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설파닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(27)의 합성



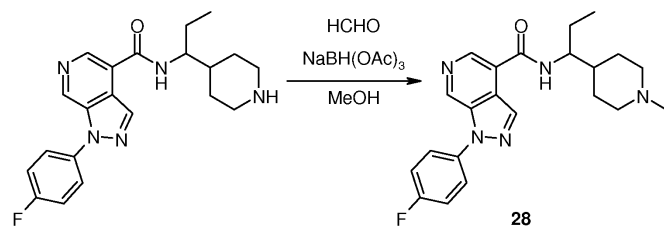
[0500]

[0501]

MeOH(5mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메틸설파닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(0.10mg, 0.24mmol)의 용액에 과요오드화나트륨 수용액(51mg, 0.24mmol)을 첨가하였다. 1.5시간 후에, 고체를 침전시키고, 추가의 MeOH(3mL)를 첨가하였다. 5일 후, 혼합물을 농축시키고, 물(5mL) 및 EtOAc(50mL)에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(20mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 물(0.1% TFA) 중의 15-75% 아세트니트릴의 구배로 용출시키는 역상 HPLC(Sunfire PrepC18 OBD 5mM 30 x 150mm 칼럼)로 정제하였다. 칼럼으로부터 분획을 농축시켜 아세트니트릴을 제거하고, 포화된 수성 중탄산나트륨으로 염기성으로 만들고, EtOAc로 추출시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0502]

실시예 28: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드(28)의 합성



[0503]

[0504]

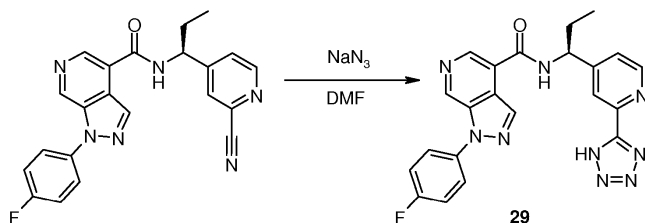
MeOH(3mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (1-피페리딘-4-일-프로필)-아미드(0.10mg, 0.26mmol) 및 37% 수성 포름알데히드(157μl, 2.1mmol)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드

(83mg, 0.39mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 포화된 수성 중탄산나트륨(5mL)으로 급냉시키고, EtOAc(3 x 50mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사물(0.1% TFA) 중의 5-75% 아세토니트릴의 구배로 용출시키는 역상 HPLC 크로마토그래피(Sunfire PrepC18 OBD 5mM 30 x 150mm 칼럼)로 정제하였다. 칼럼으로부터의 분획을 농축시켜 아세토니트릴을 제거하고, 포화된 수성 탄산나트륨으로 염기성으로 만들고, EtOAc로 추출시켰다. 유기 층을 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0505] 다음 화합물은 또한 실시예 27에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0506] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(1-메틸-피페리딘-3-일)-프로필]-아미드.

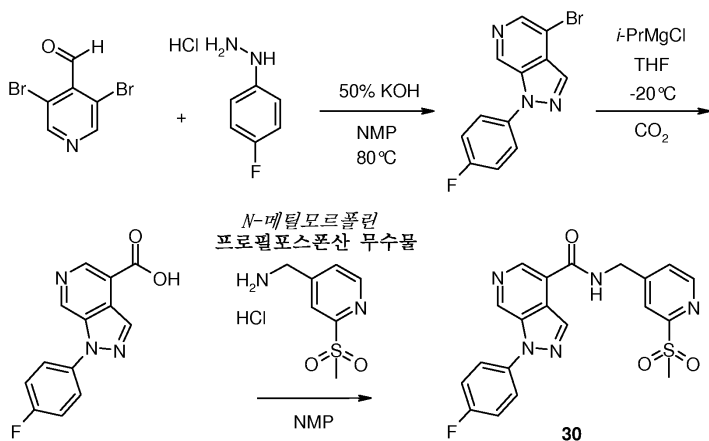
[0507] 실시예 29: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*S*)-1-[2-(1*H*-테트라졸-5-일)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드(29)의 합성



[0508]

[0509] 밀봉된 튜브에 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-시아노-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(75mg, 0.19mmol), 나트륨 아지드(37mg, 0.58mmol) 및 DMF(1mL)를 충전시키고, 120℃에서 가온시켰다. 16시간 후, 반응물을 물 중의 아세토니트릴의 4:1 혼합물로 희석시키고, 여과하고, 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 칼럼으로부터의 목적하는 분획을 농축시키고, 디클로로메탄에 용해시켰다. 유기 상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0510] 실시예 30: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설포닐-피리딘-4-일메틸)-아미드 (30)의 합성



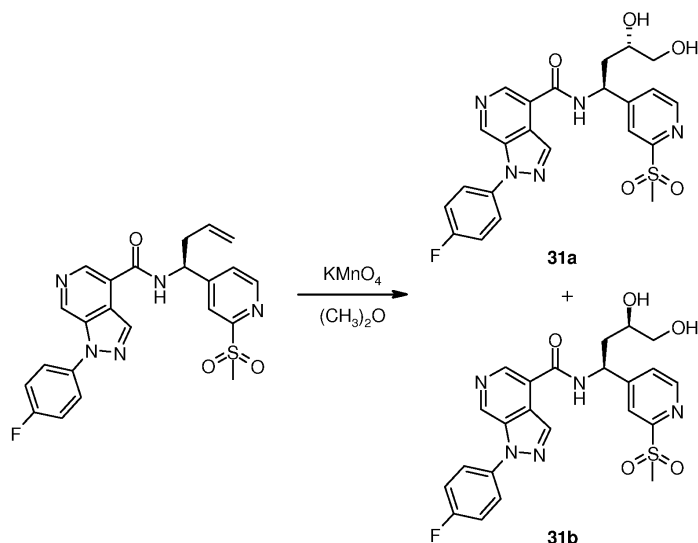
[0511]

[0512] 1L 플라스크에 3,5-디브로모피리딘-4-카복스알데히드(50.0g, 188.7mmol, 1.0당량) 및 4-플루오로페닐하이드라진 하이드로클로라이드(31.0g, 190.7mmol, 1.01당량)를 충전시켰다. NMP(250mL)를 충전시키고, 생성되는 슬러리를 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. KOH 수용액을 85% KOH 펠렛(27.4g, 415.2mmol, 2.2당량) 및 물(27.4mL)로부터 제조하고, 이 KOH 용액을 반응 혼합물에 충전시켰다. 배치를 80℃로 가열하고, 이 온도에서 30 내지 60분 동안 정치시켰다. 이어서, 물(250mL)을 80℃에서 충전시키고, 생성되는 슬러리를 주위 온도에서 4 내지 16시간 동안 냉각시켰다. 슬러리를 여과시키고, 고체를 물로 세척하고, 진공하에 오븐 건조시켜 4-브로모-1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘을 황갈색 고체로서 수득하였다(51.5g, HPLC에 의한 순도 99.3% 미만, 93% 수율).

[0513] 1L 플라스크에 4-브로모-1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘 (50.0g, 171.1mmol, 1당량) 및 THF(300mL)를 충전시켰다. 슬러리를 -20℃로 냉각시켰다. *i*-PrMgCl 용액(128.2mL, 256.4mmol, THF 중의 2.0M, 1.5당량)을 온도를 -10℃ 이하로 유지시키는 속도로 충전시켰다. 배치를 -10℃에서 3시간 동안 유지시켰다. 이어서, CO<sub>2</sub> 기체를 온도가 피크까지 증가할 때까지 반응 혼합물 속에서 버블링시키고, 온도가 강해시키기 시작하였다. 온도를 22℃로 조정하고, *i*-PrOAc(325mL)를 첨가하였다. HCl 수용액을 진한 HCl(55mL) 및 물(195mL)로부터 제조하였다. 약 10mL의 이 HCl 용액을 반응 혼합물에 충전시켜 pH 6-7을 달성하였다. 이어서, 배치를 55℃로 가열하고, 잔류하는 약 240mL의 HCl 용액을 충전시켰다. 배치를 주위 온도로 1시간 동안 냉각시키고, 이 온도에서 1시간 동안 유지시켰다. 이어서, 배치를 여과시키고, 고체를 물 및 *i*-PrOAc로 세척하였다. 고체를 진공하에 오븐 건조시켜 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산을 황색 고체로서 수득하였다(38.4g, 순도 90중량%, 79% 수율).

[0514] 250mL 플라스크에 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산(10.0g, 33.9mmol, 87.2중량%, 1.0당량), (2-(메틸설포닐)피리딘-4-일)메탄아민 하이드로클로라이드(8.54g, 37.3mmol, 97.3중량%, 1.10당량), NMP(30mL) 및 최종적으로 *N*-메틸모르폴린(18.6mL, 169.5mmol, 5.0당량)을 충전시켰다. 슬러리에 프로필포스폰산 무수물(23.97mL, 40.68mmol, EtOAc 중의 50중량% 용액, 1.2당량)을 충전시켰다. 이어서, 배치를 60℃로 가열하고, 이 온도에서 1시간 동안 정치시켰다. 물(80mL)을 충전시키고, 배치를 주위 온도로 냉각시키고, 1시간 동안 유지시켰다. 배치를 여과하고, 고체를 물로 세척한 다음, 진공하에 오븐 건조시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(12.7g, HPLC에 의한 순도 >99.5번적%, 88% 수율).

[0515] 실시예 31: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(1*S*,3*S*)-3,4-디하이드록시-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드(31a) 및 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(1*S*,3*R*)-3,4-디하이드록시-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드(31b)의 합성

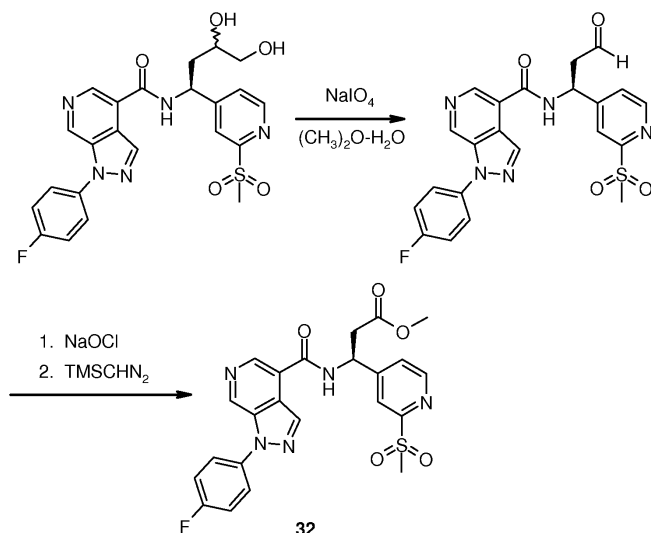


[0516]

[0517] 아세톤(20mL) 및 물(7mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드(1.07g, 2.30mmol)의 실온에서의 용액에 KMnO<sub>4</sub>(472mg, 2.99mmol)를 첨가하였다. 28시간 후, 혼합물을 아세톤으로 희석시키고, 규조토를 통해 여과하고 농축시켰다. 이어서, 혼합물을 EtOAc(50mL)에 용해시키고, 0.45μm 나일론 아크로디스크(Acro disc)를 통해 여과하고 농축시켰다. 조 혼합물을 디클로로메탄 중의 0-10% 메탄올의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 단일 부분입체이성체로서 수득하였다. C(3) 배열은 시험적으로 할당하였다.

[0518] 실시예 32: (*S*)-3-{[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노}-3-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로피온산 메틸 에스테르(32)의 합성





[0519]

[0520]

아세톤(18mL) 및 물(9mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-3,4-디하이드록시-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드(0.710g, 1.42mmol)의 실온에서의 용액에 NaIO<sub>4</sub>(608mg, 2.84mmol)를 첨가하였다. 18시간 후, 혼합물을 아세톤(3 x 20mL)으로 세척하면서 규조토를 통해 여과하였다. 아세톤을 진공하에 제거하고, 수성 층을 염수(50mL)로 희석시키고, EtOAc(3 x 50mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-3-옥소-프로필]-아미드를 백색 고체로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

[0521]

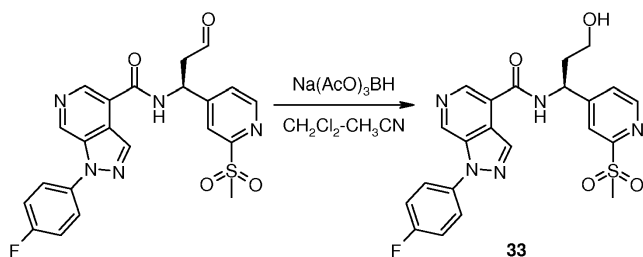
*t*-부탄올(1mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-3-옥소-프로필]-아미드(0.10g, 0.21mmol) 및 2-메틸-2-부텐(147μL, 1.39mmol)의 실온에서의 용액에 물(400 μL) 중의 80% 아염소산나트륨(31mg, 0.28mmol) 및 인산이수소나트륨 일수화물(38mg, 0.28mmol)의 용액을 첨가하였다(첨가는 발열성이었다). 혼합물을 밤새 교반한 다음, 진공하에 농축시키고, 1N 수성 HCl로 산성화시키고(pH = 2), 염수(25mL)로 희석시키고, EtOAc(3 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 (*S*)-3-{[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노}-3-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로피온산을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0522]

메탄올(1mL) 및 벤젠(4mL) 중의 (*S*)-3-{[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노}-3-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로피온산의 슬러리에 헥산 중의 (트리메틸실릴)디아조메탄의 2M 용액(126μL, 0.252mmol)을 첨가하였다. 10분 후, 혼합물은 균질해졌고, 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 디클로로메탄 중의 0-8% 메탄올의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0523]

실시예 33: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-3-하이드록시-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(33)의 합성



[0524]

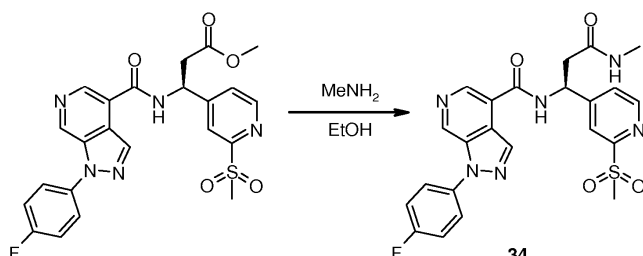
[0525]

CH<sub>3</sub>CN(5mL) 중의 디클로로에탄의 9:1 혼합물 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-3-옥소-프로필]-아미드(0.10mg, 0.21mmol)의 실온에서의 용액에 나트륨 트

리아세톡시보로하이드라이드(181mg, 0.854mmol)를 첨가하였다. 36시간 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 중탄산나트륨(10mL)으로 급냉시키고, 수성 층을 디클로로메탄(3 x 10mL)으로 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 유성 잔사를 디클로로메탄 중의 0-8% 메탄올의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0526]

실시예 34: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-2-메틸카바모일-에틸]-아미드(34)의 합성



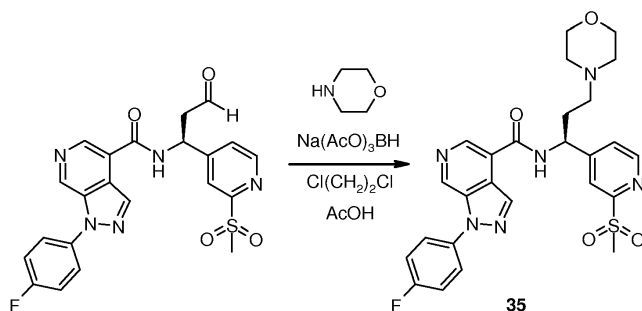
[0527]

[0528]

밀봉된 튜브에서 에탄올 중의 33% 메틸아민(0.300mL, 2.41mmol) 중의 (*S*)-3-{[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노}-3-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로피온산 메틸 에스테르(40mg, 0.08mmol)의 용액을 80℃에서 가온시켰다. 16시간 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 여과시켰다. 고체를 차가운 MeOH(3 x 0.5mL)로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0529]

실시예 35: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-3-모르폴린-4-일-프로필]-아미드(35)의 합성



[0530]

[0531]

디클로로에탄(2mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-3-옥소-프로필]-아미드(40mg, 0.09mmol) 및 모르폴린(15μL, 0.17mmol)의 용액을 30분 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 아세트산(9μL, 0.2mmol)으로 산성화시킨(pH = 4) 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(36mg, 0.17mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 포화된 수성 중탄산나트륨(20mL)으로 급냉시키고, 디클로로메탄(3 x 20mL)으로 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 유성 잔사를 EtOAc 중의 0-10% 메탄올의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 칼럼으로부터의 고체 물질을 H<sub>2</sub>O(0.1% TFA) 중의 5-95% MeCN(0.1% TFA)의 20분 구배를 사용하는 역상 HPLC(유속 = 25mL/분)로 두번째 정제하였다. 칼럼으로부터의 목적하는 분획을 포화된 수성 중탄산나트륨(2mL)으로 염기성으로 만들고, 원래 용적의 반으로 농축시키고, EtOAc(3 x 10mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0532]

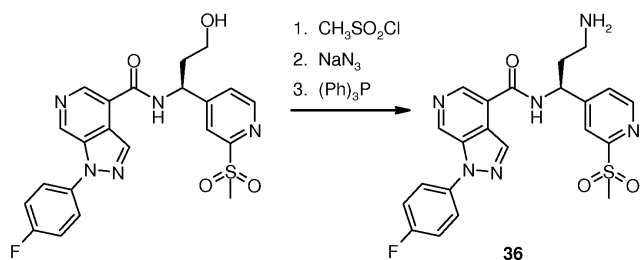
다음 화합물은 또한 실시예 35에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0533]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-3-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-프로필}-아미드.



[0534] 실시예 36: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-3-아미노-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(36)의 합성



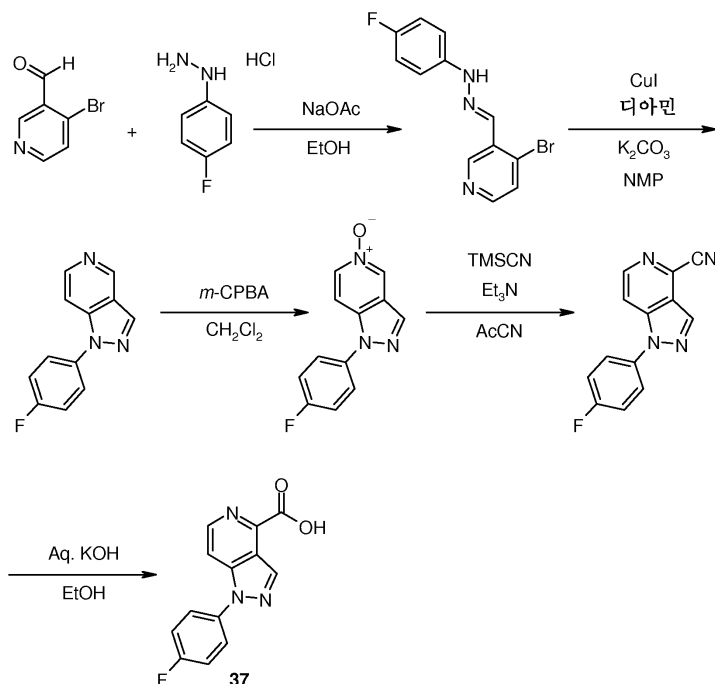
[0535]

[0536] 디클로로메탄(20mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-3-하이드록시-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(0.10g, 0.21mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(167 $\mu$ L, 0.957mmol)의 용액을 빙수-염수 욕으로 냉각시켰다. 5분 후, 메탄설포닐 클로라이드(25 $\mu$ L, 0.32mmol)를 첨가하고, 혼합물이 균질해질 때까지 냉욕을 제거하였다. 혼합물을 다시 빙욕으로 냉각시켰다. 30분 후, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(10mL)으로 급냉시키고, 염수(10mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 메탄설포산 (*S*)-3-{[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노}-3-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필 에스테르를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0537] DMF(2mL) 중의 메탄설포산 (*S*)-3-{[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노}-3-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필 에스테르(122mg, 0.223mmol)의 실온에서의 용액에 나트륨 아지드(19mg, 0.29mmol)를 첨가하였다. 72시간 후, 반응물을 물(20mL)로 급냉시키고, EtOAc(3 x 20mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 물(20mL), 염수(20mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 혼합물을 디클로로메탄 중의 0-5% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔의 플러그를 통해 통과시켜 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-3-아지도-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0538] THF(7mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-3-아지도-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(86mg, 0.17mmol)의 실온에서의 용액에 트리페닐포스핀(57mg, 0.22mmol)(기체가 방출된다)에 이어 물(700 $\mu$ L)을 첨가하였다. 75시간 후, 혼합물을 농축시키고, 아세토니트릴을 첨가하고, 용액을 0.45  $\mu$ m 나일론 아크로디스크를 통해 여과하고, H<sub>2</sub>O(0.1% TFA) 중의 5-95% MeCN(0.1% TFA)의 20분 구배를 사용하는 역상 HPLC(유속 = 25mL/분)로 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

[0539] 실시예 37: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-4-카복실산(37)의 합성



[0540]

[0541] 에탄올(25mL) 및 물(5mL) 중의 4-브로모피리딘-3-카르보알데히드(2.50g, 13.4mmol)의 용액에 4-플루오로페니하이드라진 하이드로클로라이드(2.38g, 14.6mmol)(혼합물은 짙은 적색으로 변화였다)에 이어, 5mL의 물 중의 나트륨 아세테이트(3.7g, 27mmol)(혼합물은 밝은 황색으로 변화였다)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 50℃에서 가온시켜 오렌지색 침전물을 수득하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물(50mL)로 희석시키고, 고체를 여과 수집하였다. 필터 케이크를 물로 세척하고, 건조시켜 *N*-[1-(4-브로모피리딘-3-일)-메트-(*E*)-일리텐]-*N'*-(4-플루오로페닐)-하이드라진을 수득하였다.

[0542] NMP(100mL) 중의 *N*-[1-(4-브로모피리딘-3-일)-메트-(*E*)-일리텐]-*N'*-(4-플루오로페닐)-하이드라진(3.0g, 0.010mol), CuI(97mg, 0.51mmol), 트랜스-*N,N'*-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(595μL, 3.77mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.8g, 0.020mol)의 혼합물을 120℃에서 가온시켰다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 수성 염화암모늄(400mL)으로 희석시키고, 생성되는 고체를 여과 수집하였다. 고체를 EtOAc에 용해시키고, 수성 층을 EtOAc로 추출시켰다. 합한 유기물 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켜 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0543] 디클로로메탄(50mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘(0.920g, 4.31mmol)의 용액에 65% *m*-클로로페넨조산(1.26g, 4.75mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석시켰다. 유기 층을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 5-옥사이드를 수득하였다.

[0544] 아세트니트릴(10mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 5-옥사이드(0.300g, 1.31mmol)의 용액에 트리메틸실릴 시아나이드(TMSCN)(931μL, 6.99mmol)에 이어, Et<sub>3</sub>N(0.930mL, 6.69mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류에서 가온시켰다. 3시간 후, 혼합물을 물로 희석시키고, 고체를 물로 세척 여과하여 수집하였다. 이어서, 플레이크형(flakey) 고체를 메탄올에 용해시키고, 농축시켜 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-4-카보니트릴을 수득하였다.

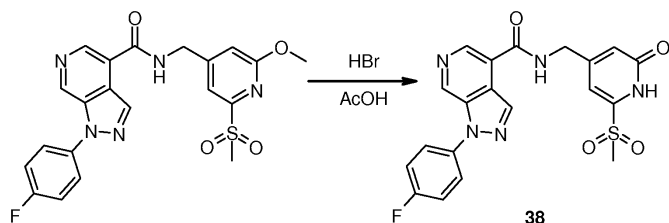
[0545] EtOH(10mL) 및 6*N* 수성 KOH(1.5mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-4-카보니트릴(140mg, 0.59mmol)의 혼합물을 80℃에서 가온시켰다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고, 농축시켰다. 추가의 물을 첨가한 후, 아세트산을 첨가하고, 고체를 여과 수집하여 표제 화합물을 수집하였다.

[0546] 실시예 3에 기재된 방법을 사용하여 다음 화합물을 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-4-카복실산으로

로부터 제조하였다.

[0547] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-4-카복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-설포닐메틸)-벤질아미드.

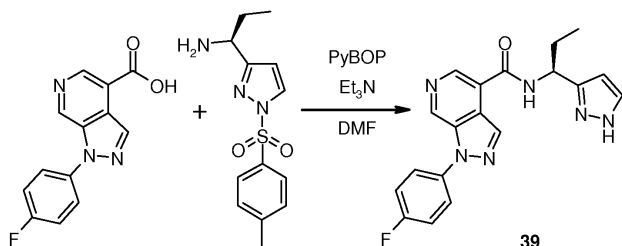
[0548] 실시예 38: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (6-메탄설포닐-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일메틸)-아미드(38)의 합성



[0549]

[0550] 아세트산(5mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설포닐-6-메톡시-피리딘-4-일메틸)-아미드(58mg, 0.13mmol)의 용액에 48% 수성 HBr(3mL)을 첨가하였다. 16시간 후, HPLC-MS는 목적하는 생성물로의 부분적 전환을 나타내었다. 이어서, 혼합물을 60℃에서 가온시켰다. 5시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(25mL)로 희석시키고, EtOAc(3 x 20mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 포화된 수성 중탄산나트륨(4 x 20mL), 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc 중의 0-20% MeOH의 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 담황색 결정성 고체로서 수득하였다.

[0551] 실시예 39: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(1*H*-피라졸-3-일)-프로필]-아미드 (39)의 합성



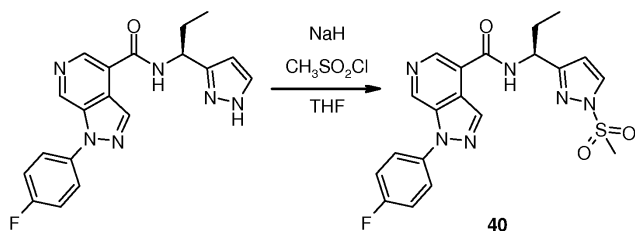
[0552]

[0553] DMF 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산(185mg, 0.800mmol)의 실온에서의 용액에 PyBOP(360mg, 0.72mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(152mg, 1.50mmol)을 첨가하였다. 30분 후, (*S*)-1-[1-(톨루엔-4-설포닐)-1*H*-피라졸-3-일]-프로필아민(201mg, 0.720mmol)을 첨가하였다. 3시간 후, 반응물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC로 정제시켰다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0554] 다음 화합물을 또한 (*S*)-1-[1-(톨루엔-4-설포닐)-1*H*-이미다졸-4-일]-프로필아민을 사용하여 실시예 38에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0555] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-프로필]-아미드.

[0556] 실시예 40: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(1-메탄설포닐-1*H*-피라졸-3-일)-프로필]-아미드(40)의 합성



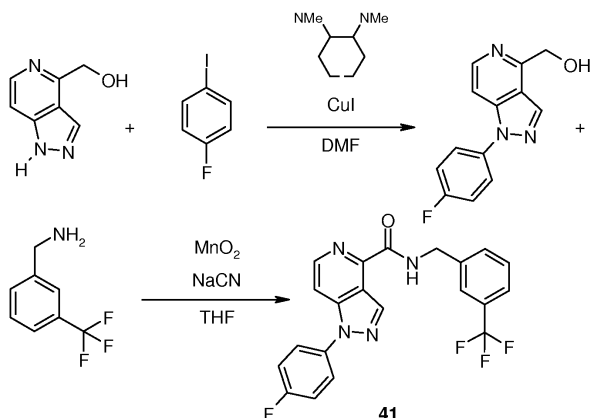
[0557]

[0558]

THF 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(1*H*-피라졸-3-일)-프로필]-아미드 (0.040g, 0.11mmol)의 실온에서의 용액에 광유 중의 60% 수소화나트륨(9mg, 0.2mmol)을 첨가하였다. 20분 후, 메탄설폰일 클로라이드(25mg, 0.22mmol)를 첨가하였다. 3시간 후, 반응물을 포화된 수성 염화암모늄으로 급냉 시키고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 중의 5% 메탄올로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피(칼럼은 디클로로메탄-Et<sub>3</sub>N으로 평형화하였다)로 정제시켰다. 칼럼으로부터의 물질을 에테르 중에서 결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0559]

실시예 41: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-4-카복실산 3-트리플루오로메틸-벤질아미드(41)의 합성



[0560]

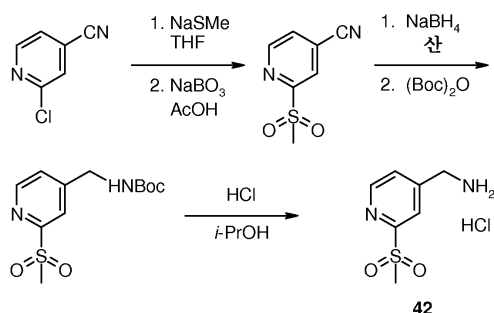
[0561]

(1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-4-일)-메탄올(45mg, 0.30mmol)(참조: Michaely, W. J. *et al.* Patent No. US5300478), 요오도화구리(I)(6mg, 0.03mmol), 탄산칼륨(40mg)의 혼합물을 10분 동안 질소로 퍼징한 후, DMF(5mL) 중의 요오도벤젠(87mg, 0.39mmol) 및 *N,N'*-디메틸사이클로헥실-1,2-디아민(8.6mg, 0.06mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 가온시켰다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 산성이 될 때까지 1N HCl로 희석시키고, EtOAc(3회)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 황색 고체를 수득하고, 이는 양성자 NMR에 의해 *N*-1 및 *N*-2-치환된 아자인다졸의 4:1 혼합물이었다. 조 물질은 디클로로메탄 중의 0.5-10% 메탄올의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 [1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-4-일]-메탄올을 수득하였다.

[0562]

THF(2mL) 중의 [1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-4-일]-메탄올(20mg, 0.08mmol), 3-트리플루오로메틸벤질아민(71mg, 0.41mmol) 및 나트륨 시아나이드(4mg, 0.08mmol)의 혼합물에 산화망간(IV)(107mg, 1.23mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 추가의 산화망간(IV)(107mg, 1.23mmol)을 첨가하였다. 18시간 후, 반응물을 규조토의 패드를 통해 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 혼합물을 디클로로메탄 중의 0-5% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

[0563] 실시예 42: (2-(메틸설포닐)피리딘-4-일)메탄아민 하이드로클로라이드(42)의 합성



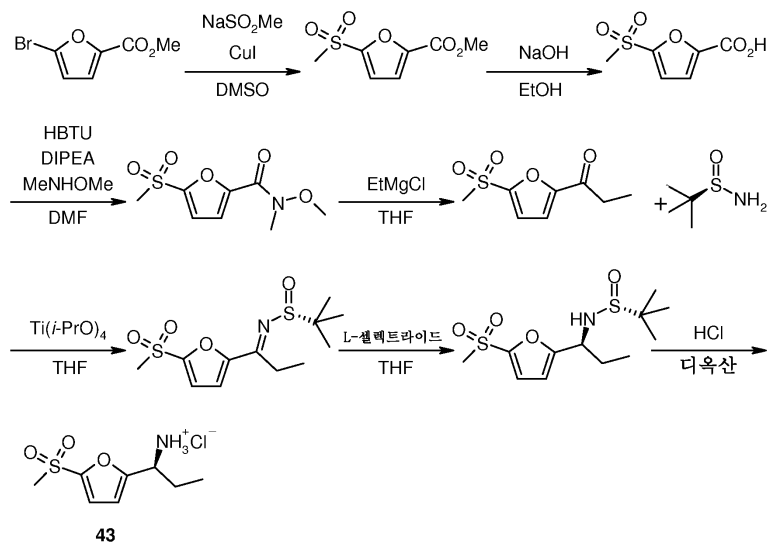
[0564]

[0565] NaOMe(6.74g, 90중량%, 1.2당량)를 플라스크에 충전시킨 다음, THF(10mL)를 충전시켰다. 슬러리에 THF(20mL) 중의 2-클로로-4-시아노피리딘(10.0g, 72.2mmol, 1.0당량)의 용액을 충전시켰다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 배치를 NaBO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O(33.31g, 3.0당량)에 이어 AcOH(50mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 16시간 동안 가열하였다. THF를 약간의 진공하에 55℃에서 증류시키고, 생성되는 백색 슬러리를 물(120mL)로 처리하고, 주위 온도로 냉각시키고, 1시간 동안 정치시켰다. 배치를 여과하고, 고체를 물로 충분히 세척한 다음, 진공하에 오븐 건조시켜 2-(메틸설포닐)이소니코티노니트릴을 백색 고체로서 수득하였다(7.65g, HPLC에 의한 순도 >99.5면적%, 58% 수율).

[0566] 2-(메틸설포닐)이소니코티노니트릴(10.93g, 60.0mmol, 1.0당량), NaBH<sub>4</sub>(3.41g, 90.0mmol, 1.5당량) 및 브롬화아연(1.35g, 6.0mmol, 0.1당량)을 250mL 플라스크에 충전시켰다. THF(60mL)를 충전시키고, 슬러리를 0-5℃로 냉각시켰다. TFA(6.69mL, 90.0mmol, 1.5당량)를 온도를 20℃ 이하로 유지시키고 수소 방출을 조절하는 속도로 충전시켰다. 첨가 후, 배치를 주위 온도에서 1 내지 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0-5℃로 냉각시키고, 메탄올(10mL)에 이어, 물(40mL) 및 마지막으로 THF(10mL) 중의 디-3급-부틸 디카보네이트(15.06g, 69.0mmol, 1.15당량)의 용액으로 처리하였다. 배치를 주위 온도에서 2시간 동안 교반시킨 다음, THF 및 MeOH를 진공하에 55℃에서 증류 제거하였다. 생성되는 슬러리에 물(40mL), 톨루엔(20mL) 및 헵탄(40mL)을 첨가하였다. 슬러리를 주위 온도에서 1시간 동안 교반시키고, 여과시켰다. 고체를 물 및 헵탄으로 세척한 다음, 진공하에 오븐 건조시켜 3급-부틸 (2-(메틸설포닐)피리딘-4-일)메틸카바메이트를 회백색 고체로서 수득하였다(13.25g, 97.9중량% 순도, 76% 수율).

[0567] 500mL 반응기에 3급-부틸 (2-(메틸설포닐)피리딘-4-일)메틸카바메이트(20.0g, 65.65mmol, 94.0중량%)에 이어, *i*-PrOH(140mL)를 충전시켰다. 슬러리를 교반하고, 농축된 HCl(16.4mL, 196.96mmol, 3.0당량)로 처리한 다음, 65℃로 가열하고, 이 온도에서 3시간 동안 정치시켰다. 배치를 20-25℃로 냉각시키고, 이 온도에서 2시간 이상 정치시킨 다음 여과시켰다. 고체를 *i*-PrOH로 세척한 다음, 진공하에 오븐 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(13.45g, >99중량% 순도, 92% 수율).

[0568] 실시예 43: (S)-1-(5-메탄설폰닐-푸란-2-일)-프로필아민 하이드로클로라이드(43)의 합성



[0569]

[0570] DMSO(25mL) 중의 5-브로모-푸란-2-카복실산 메틸 에스테르(4.7g, 23mmol)의 용액에 나트륨 메탄설포네이트(5.5g, 46mmol)에 이어, 요오드화구리(I)(4.4g, 23mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 2시간 동안 110℃로 가열하였다. 반응물을 물(100mL) 및 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시키고, 규조토를 통해 여과시켰다. 수성 층을 분리하고, 에틸 아세테이트(3 x 50mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(2 x 50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 5-메탄설폰닐-푸란-2-카복실산 메틸 에스테르를 수득하였다.

[0571] EtOH(100mL) 중의 5-메탄설폰닐-푸란-2-카복실산 메틸 에스테르(2.94g, 14.4mmol)의 용액에 2N 수산화나트륨 수용액(40mL, 80mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가온시킨 다음, 진공하에 농축시켜 에탄올을 제거하였다. 이어서, 혼합물을 1N 수성 HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(4 x 30mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(2 x 100mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 5-메탄설폰닐-푸란-2-카복실산을 수득하였다.

[0572] DMF(20mL) 중의 5-메탄설폰닐-푸란-2-카복실산(1.1g, 5.8mmol)의 용액에 HBTU(2.8g, 8.7mmol) 및 DIPEA(3.2mL, 17.4mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.85g, 0.71mmol)를 첨가하였다. 18시간 후, 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 수용액(50mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(4 x 25mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켜 5-메탄설폰닐-푸란-2-카복실산 메톡시-메틸-아미드를 수득하였다.

[0573] THF(30mL) 중의 5-메탄설폰닐-푸란-2-카복실산 메톡시-메틸-아미드(1.48g, 6.36mmol)의 냉각된(0℃) 용액에 THF 중의 에틸마그네슘 클로라이드의 2M 용액(7.0mL, 14mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 교반하면서 서서히 가온시켰다. 18시간 후, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(50mL)으로 급냉시킨 다음, 에틸 아세테이트(50mL)로 희석시켰다. 수성 상을 분리하고, 에틸 아세테이트(3 x 30mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 1-(5-메탄설폰닐-푸란-2-일)-프로판-1-온을 수득하였다.

[0574] THF(30mL) 중의 1-(5-메탄설폰닐-푸란-2-일)-프로판-1-온(1.1g, 5.5mmol)의 용액에 (R)-(+)-2-메틸-2-프로판설펜아미드(0.750g, 6.06mmol) 및 티탄(IV) 이소프로폭시드(6mL, 25mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류에서 가온시켰다. 18시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르(100mL) 및 물(6mL)로 희석시켰다. 혼합물을 10분 동안 교반시키고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 0-80% EtOAc-헥산의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (R)-2-메틸-프로판-2-설펜산[1-(5-메탄설폰닐-푸란-2-일)-프로판-(E)-일리덴]-아미드를 수득하였다.

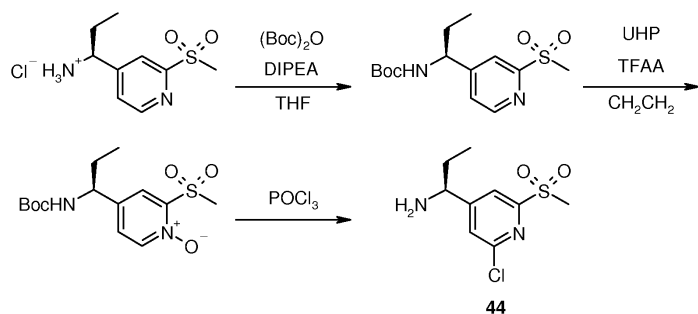
[0575] THF(15mL) 중의 (R)-2-메틸-프로판-2-설펜산[1-(5-메탄설폰닐-푸란-2-일)-프로판-(E)-일리덴]-아미드(0.360g, 1.18mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 THF 중의 L-셀렉트라이드의 1M 용액(2.4mL, 2.4mmol)을 수회 분획으로 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(100mL)으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 잔사를 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제



하여 (R)-2-메틸-프로판-2-설펜산 [(S)-1-(5-메탄설포닐-푸란-2-일)-프로필]-아미드를 수득하였다.

[0576] 메탄올(5mL) 중의 (R)-2-메틸-프로판-2-설펜산 [(S)-1-(5-메탄설포닐-푸란-2-일)-프로필]-아미드(0.530g, 1.72mmol)의 용액에 디옥산 중의 4N HCl(2mL, 8mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시켜 (S)-1-(5-메탄설포닐-푸란-2-일)-프로필아민 하이드로클로라이드를 수득하였다.

[0577] 실시예 44: (S)-1-(2-클로로-6-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필아민(44)의 합성



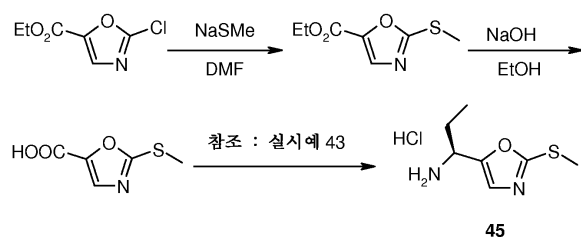
[0578]

[0579] THF(50mL) 중의 (S)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필아민 하이드로클로라이드(3.47g, 13.9mmol)의 현탁액에 DIPEA(7.3mL, 42mmol) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(3.2g, 15mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 [(S)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필]-카바산 3급-부틸 에스테르를 수득하였다.

[0580] 디클로로메탄(50mL) 중의 [(S)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필]-카바산 3급-부틸 에스테르(2g, 6mmol)의 용액에 우레아 과산화수소(UHP)(1.26g, 13.4mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산 무수물(1.8mL, 13mmol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 서서히 실온으로 가온시키고, 16시간 동안 교반시켰다. 반응물을 포화된 수성 아황산나트륨(20mL)으로 급냉시키고, 15분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 30mL)로 추출한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 [(S)-1-(2-메탄설포닐-1-옥시-피리딘-4-일)-프로필]-카바산 3급-부틸 에스테르를 수득하였다.

[0581] 옥시염화인(10mL) 중의 [(S)-1-(2-메탄설포닐-1-옥시-피리딘-4-일)-프로필]-카바산 3급-부틸 에스테르(1.7g, 5.2mmol)의 용액을 10분 동안 환류에서 가온시켰다. 이어서, 혼합물을 빙수(100mL)에 분획으로 첨가하고, 30분 동안 격렬하게 교반시켰다. 이어서, 용액을 포화된 탄산나트륨으로 염기성으로 만든 다음, 에틸 아세테이트(4 x 30mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(2 x 50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0582] 실시예 45: (S)-1-(2-메탄설포닐-옥사졸-5-일)-프로필아민 하이드로클로라이드(45)의 합성



[0583]

[0584] DMF(75mL) 중의 2-클로로-옥사졸-5-카복실산 에틸 에스테르(4g, 22mmol)의 용액에 나트륨 티오메톡사이드(1.8g, 25.7mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하여 황색 용액을 수득하였다. 18시간 후, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(50mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 2-에틸설파닐-옥사졸-5-카복실산 에틸 에스테르를 수득하였다.

[0585] 에탄올(100mL) 중의 2-에틸설파닐-옥사졸-5-카복실산 에틸 에스테르(4.6g, 24.57mmol)의 용액에 물 중의 수산화

나트륨의 2N 용액(37mL, 74mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열한 다음, 진공하에 농축시켜 에탄올을 제거하였다. 이어서, 잔류하는 수용액을 1N HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(4 x 30mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(2 x 100mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-메틸설파닐-옥사졸-5-카복실산을 수득하였다.

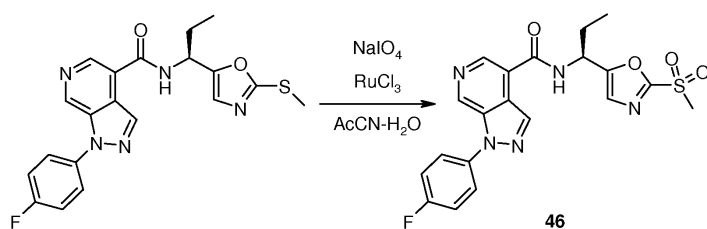
[0586] 2-메틸설파닐-옥사졸-5-카복실산을 실시예 43에 기재된 바와 동일한 방법을 사용하여 와인렙(Weinreb) 아마이드를 통해 (S)-1-(2-메탄설파닐-옥사졸-5-일)-프로필아민 하이드로클로라이드(45)로 전환시켰다.

[0587] 2-메틸설파닐-옥사졸-5-카복실산을 에틸 마그네슘 클로라이드를 메틸 마그네슘 브로마이드로 대체한 것 이외에는 실시예 43에 기재된 바와 동일한 방법을 사용하여 와인렙 아마이드를 경유하여 (S)-1-(2-메탄설파닐-옥사졸-5-일)-에틸아민 하이드로클로라이드로 전환시켰다.

[0588] 2-메틸설파닐-옥사졸-4-카복실산을 실시예 43에 기재된 바와 동일한 방법을 사용하여 와인렙 아마이드를 통해 (S)-1-(2-메틸설파닐-옥사졸-4-일)-프로필아민 하이드로클로라이드로 전환시켰다.

[0589] 2-메틸설파닐-옥사졸-4-카복실산을 에틸 마그네슘 클로라이드를 메틸 마그네슘 브로마이드로 대체한 것 이외에는 실시예 43에 기재된 바와 동일한 방법을 사용하여 와인렙 아마이드를 경유하여 (S)-1-(2-메틸설파닐-옥사졸-4-일)-에틸아민 하이드로클로라이드로 전환시켰다.

[0590] 실시예 46: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-옥사졸-5-일)-프로필]-아미드(46)의 합성



[0591]

[0592] 아세트니트릴(25mL) 및 물(5mL)의 혼합물 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메틸설파닐-옥사졸-5-일)-프로필]-아미드(0.1g, 0.2mmol)의 용액에 과요오드화나트륨(0.155g, 0.725mmol)에 이어 삼염화루테튬(5mg, 0.02mmol)을 첨가하였다. 6시간 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 물(50mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 실리카 패드를 통해 통과시켰다. 패드로부터의 물질을 에틸 아세테이트-헥산으로부터 결정화하여 표제 화합물을 수득하였다.

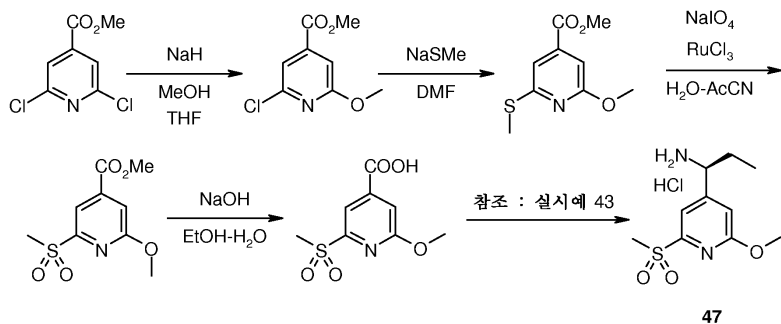
[0593] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설파닐-옥사졸-5-일)-에틸]-아미드는 실시예 46에 기재된 바와 동일한 방법을 사용하여 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-옥사졸-5-일)-에틸]-아미드로 전환시켰다.

[0594] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메틸설파닐-옥사졸-4-일)-프로필]-아미드를 실시예 46에 기재된 바와 동일한 방법을 사용하여 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-옥사졸-4-일)-프로필]-아미드로 전환시켰다.

[0595] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메틸설파닐-옥사졸-4-일)-에틸]-아미드를 실시예 46에 기재된 바와 동일한 방법을 사용하여 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-옥사졸-4-일)-에틸]-아미드로 전환시켰다.



[0596] 실시예 47: (S)-1-(2-메탄설포닐-6-메톡시-피리딘-4-일)-프로필아민 하이드로클로라이드의 합성



[0597]

[0598] THF(200mL) 중의 무수 메탄올(2.2mL, 53mmol)의 용액에 질소 스트림하에 수소화나트륨(2.12g, 53mmol)을 분획으로 첨가하였다. 기체 방출이 중단되면, 2,6-디클로로-이소니코틴산 메틸 에스테르(10.0g, 48.5mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화된 수성 염화암모늄(100mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(4 x 50mL)로 추출시켰다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-클로로-6-메톡시-이소니코틴산 메틸 에스테르를 수득하였다.

[0599] DMF(100mL) 중의 2-클로로-6-메톡시-이소니코틴산 메틸 에스테르(8.5g, 42mmol)의 교반된 용액에 나트륨 티오메톡사이드(3.22g, 41.6mmol)를 첨가하여 황색 용액을 수득하였다. 18시간 후, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(100mL)으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(4 x 50mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, 황색나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 2-메톡시-6-메틸설파닐-이소니코틴산 메틸 에스테르를 수득하였다.

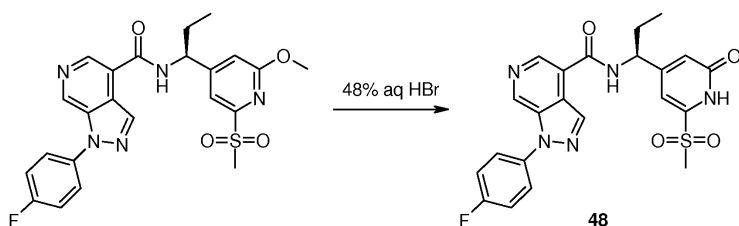
[0600] 아세토니트릴(180mL) 및 물(40mL) 중의 2-메톡시-6-메틸설파닐-이소니코틴산 메틸 에스테르(4.7g, 22mmol)의 용액에 과요오드화나트륨(14.15g, 16.16mmol)에 이어, 삼염화루테튬(20mg, 0.1mmol)을 첨가하였다. 6시간 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 물(50mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(4 x 50mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-메탄설포닐-6-메톡시-이소니코틴산 메틸 에스테르를 수득하였다.

[0601] 에탄올(75mL) 중의 2-메탄설포닐-6-메톡시-이소니코틴산 메틸 에스테르(4.3g, 17.5mmol)의 용액에 2N 수성 수산화나트륨(35mL, 70mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가온시킨 다음, 진공하에 농축시켜 에탄올을 제거하였다. 잔류하는 수용액을 1N 수성 HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(4 x 30mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(2 x 100mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-메탄설포닐-6-메톡시-이소니코틴산을 수득하였다.

[0602] 2-메탄설포닐-6-메톡시-이소니코틴산을 실시예 43에 기재된 바와 동일한 방법을 사용하여 와인랩 아마이드를 경유하여 (S)-1-(2-메탄설포닐-6-메톡시-피리딘-4-일)-프로필아민 하이드로클로라이드(47)로 전환시켰다.

[0603] 2-메탄설포닐-6-메톡시-이소니코틴산의 와인랩 아마이드를 또한 그리냐르 첨가 동안, 에틸 마그네슘 클로라이드 대신에 메틸 마그네슘 브로마이드를 와인랩 아마이드에 첨가하여 상응하는 메틸 케톤을 수득하는 것 이외에는 실시예 43에 기재된 방법에 따라 (S)-1-(2-메탄설포닐-6-메톡시-피리딘-4-일)-에틸아민 하이드로클로라이드로 전환시켰다.

[0604] 실시예 48: 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-메탄설포닐-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-프로필]-아미드(48)의 합성



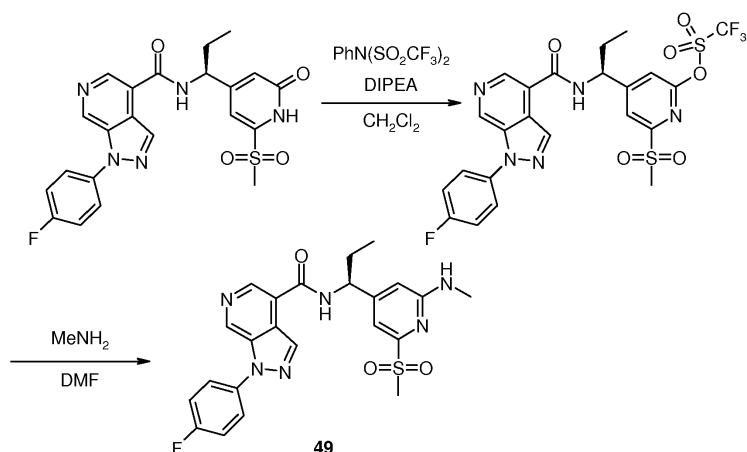
[0605]

[0606] 48% 수성 브롬화수소산(7.0mL, 42mmol) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설포닐-6-메톡시-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(0.150g, 310mmol)의 용액을 60℃에서 가온시켰다. 5시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(25mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(4 x 20mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 포화된 중탄산나트륨(4 x 20mL), 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트-에테르로 연마하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0607] 다음 화합물을 또한 실시예 48에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0608] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(6-메탄설포닐-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-에틸]-아미드

[0609] 실시예 49: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설포닐-6-메틸아미노-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(49)의 합성



[0610]

[0611] 디클로로메탄(30mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(6-메탄설포닐-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-프로필]-아미드(0.800g, 1.70mmol)의 용액에 *N*-페닐트리플루오로메탄 설포이미드(0.930, 2.57mmol)에 이어 DIPEA(0.45mL, 2.6mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. LC-MS는 출발 물질의 약 70%가 전환되었음을 나타내었다. 추가의 *N*-페닐트리플루오로메탄설포이미드(0.5당량) 및 DIPEA(0.5당량)를 첨가하였다. 6시간 후, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(30mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(4 x 15mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 트리플루오로메탄설포산 4-((*S*)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-6-메탄설포닐-피리딘-2-일 에스테르를 수득하였다.

[0612] DMF(2mL) 중의 트리플루오로메탄설포산 4-((*S*)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-6-메탄설포닐-피리딘-2-일 에스테르(0.08g, 0.13mmol)의 교반된 용액에 THF 중의 메틸아민의 2M 용액(0.150mL, 0.30mmol)에 이어, DIPEA(0.05mL, 0.3mmol)를 첨가하였다. 16시간 후, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(5mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 5mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0613] 다음 화합물들은 또한 실시예 49에 기재된 방법으로 중간체 메탄설포산 4-((*S*)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-6-메탄설포닐-피리딘-2-일 에스테르로부터 제조하였다:

[0614] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설포닐-6-메틸아미노-피리딘-4-일)-에틸]-아미드,

[0615] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-디메틸아미노-6-메탄설포닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드,

[0616] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-디메틸아미노-6-메탄설포닐-피리딘-4-일)-

프로필]-아미드,

[0617] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-이소프로필아미노-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드,

[0618] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*S*)-1-[2-(카바모일메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일]-프로필}-아미드,

[0619] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*S*)-1-[2-(카바모일메틸-메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일]-프로필}-아미드,

[0620] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [2-(카바모일메틸-메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일메틸]-아미드,

[0621] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [2-(카바모일메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일메틸]-아미드,

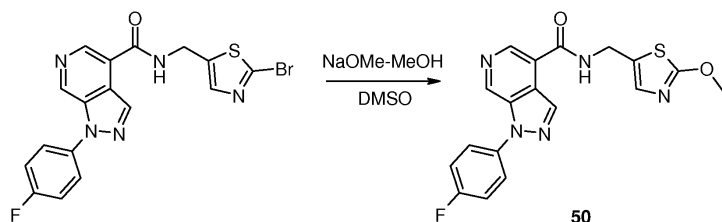
[0622] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*S*)-1-[2-(카바모일메틸-메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일]-에틸}-아미드, 및

[0623] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*S*)-1-[2-(카바모일메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일]-에틸}-아미드.

[0624] 다음 화합물을 또한 실시예 49의 공정에 따라 제조하였다:

[0625] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (6-메탄설폰닐-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일메틸)-아미드를 최종 단계에서 메틸아민 대신 아미노-2-메틸-프로판-2-올을 사용하여 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [2-(2-하이드록시-2-메틸-프로필아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일메틸]-아미드로 전환시켰다.

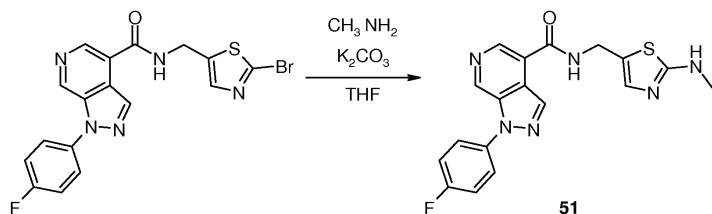
[0626] 실시예 50: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-메톡시-티아졸-5-일메틸)-아미드(50)의 합성



[0627]

[0628] DMSO(5mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-브로모-티아졸-5-일메틸)-아미드 (30mg, 0.07mmol)의 용액에 MeOH 중의 0.5M NaOMe 용액(2.0mL, 1.0mmol)을 첨가하였다. 용액을 50℃에서 가운 시키고, 48시간 후, 포화된 수성 중탄산나트륨(50mL) 및 EtOAc(50mL)에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질은 디클로로메탄 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 물질을 메탄올-디클로로메탄(2:98)으로 용출시키는 분취용 박층 실리카 겔 크로마토그래피로 추가로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0629] 실시예 51: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-메틸아미노-티아졸-5-일메틸)-아미드 (51)의 합성



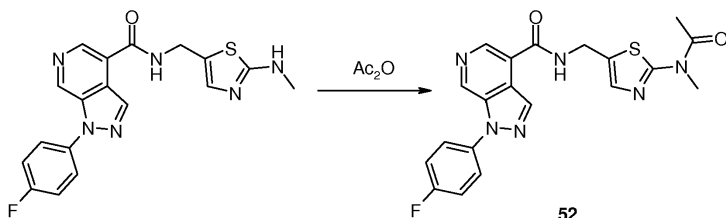
[0630]

[0631]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-브로모-티아졸-5-일메틸)-아미드(50mg, 0.10mmol)를 마이크로파 튜브에서 THF 중의 메틸아민의 2M 용액(2.0mL, 4.0mmol)으로 처리하였다. 이 용액에 고체 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(19mg, 0.14mmol)을 첨가하고, 마이크로파 튜브를 밀봉시키고, 마이크로파에서 1시간 동안 100℃에서 가열하였다. 이어서, 혼합물을 마이크로파로 160℃에서 4시간 동안 가열하고, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(40mL) 및 EtOAc(20mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 디클로로메탄 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0632]

실시예 52: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [2-(아세틸-메틸-아미노)-티아졸-5-일메틸]-아미드(52)의 합성



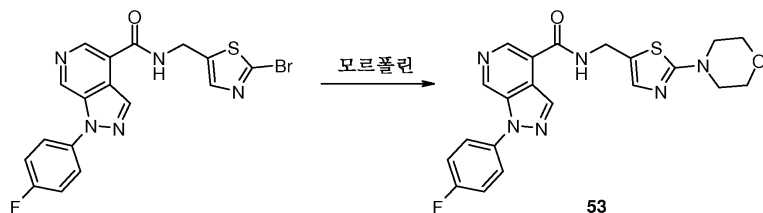
[0633]

[0634]

아세트산 무수물(2mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-브로모-티아졸-5-일메틸)-아미드(80mg, 0.2mmol)의 용액을 18시간 동안 60℃에서 가열하였다. 용액을 10mL의 1N NaOH 수용액으로 희석시키고, 10분 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 디클로로메탄(20mL)으로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 디클로로메탄 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 디클로로메탄 중의 0-7% 메탄올의 구배로 용출시키는 정제를 반복하였다. 정제로부터 수득된 물질을 디클로로메탄(1mL)에 이어, 헥산(5mL)으로 희석시켰다. 고체를 여과 수집하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0635]

실시예 53: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-모르폴린-4-일-티아졸-5-일메틸)-아미드(53)의 합성

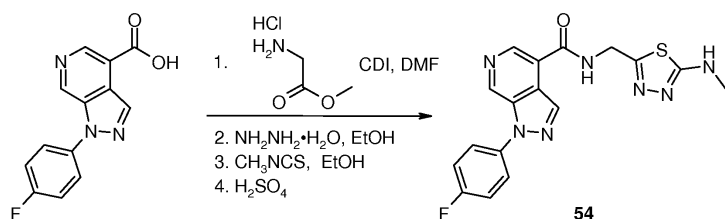


[0636]

[0637]

모르폴린(2mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (2-브로모-티아졸-5-일메틸)-아미드(80mg, 0.21mmol)의 용액을 밀봉된 튜브에서 140℃에서 72시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc(20mL) 및 포화된 수성 염화암모늄(20mL)에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 디클로로메탄 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 상기 나열된 동일한 조건을 사용하여 정제를 반복하였다. 정제로부터 수득된 물질을 디클로로메탄(1mL)에 이어 헥산(5mL)으로 희석시키고, 여과하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0638] 실시예 54: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 (5-메틸아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일메틸)-아미드(54)의 합성



[0639]

[0640] DMF(25mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산(2.95g, 11.5mmol)의 현탁액을 CDI(1.51g, 12.0mmol)로 처리하였다. 혼합물은 5분 이내에 흑갈색의 투명한 용액으로 바뀌고, 이어서, 고체 침전물이 형성되었다. 추가의 DMF(10mL)를 첨가하여 교반을 보조하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. DMF(5mL) 중의 글리신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(2.42g, 14.9mmol)의 용액을 첨가하였다. 18시간 후, 혼합물을 물(200mL)에 붓고, 포화된 수성 중탄산암모늄(50mL)으로 희석하였다. 고체를 여과 수집하여 {[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르를 담갈색 고체로서 수득하였다.

[0641] EtOH(6mL) 중의 {[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르(0.50g, 1.5mmol)의 용액에 하이드라진 수화물(2mL)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 가온시켰다. 18시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(100mL)에 부었다. 고체를 여과 수집하여 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 하이드라지노카보닐메틸-아미드(순도 90%)를 수득하였다.

[0642] EtOH(4mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 하이드라지노카보닐메틸-아미드(104mg, 0.32mmol)의 혼합물에 메틸 이소티오시아네이트(50mg, 0.7mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 6일 동안 환류에서 가온시킨 다음, 실온으로 냉각시키고, 생성물을 여과 수집하였다. 조 물질을 진한 황산(1mL)에 현탁시키고, 10분 동안 교반하였다. 10분 동안 정치시킨 후, 혼합물을 빙수에 부었다. 용액을 수성 암모니아에 이어, 최소량의 포화된 수성 중탄산나트륨을 첨가하여 pH 8로 염기성으로 만들고, 고체를 여과 수집하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0643] 다음 화합물들은 실시예 54에 기재된 CDI 커플링 방법을 사용하여 제조하였다:

[0644] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(4-메탄설포닐-푸란-2-일)-프로필]-아미드,

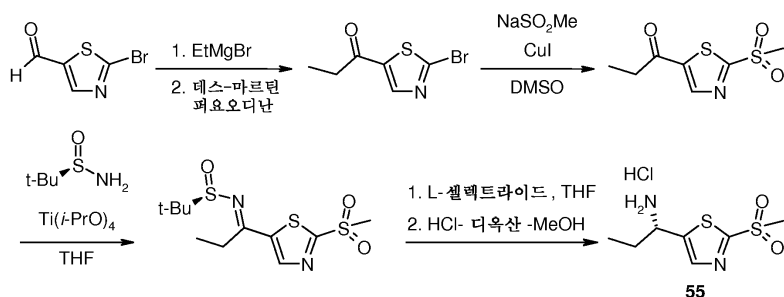
[0645] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메틸설파닐-옥사졸-5-일)-프로필]-아미드,

[0646] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설포닐-6-메톡시-피리딘-4-일)-에틸]-아미드,

[0647] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설포닐-티아졸-4-일)-에틸]-아미드, 및

[0648] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설포닐-티아졸-5-일)-에틸]-아미드.

[0649] 실시예 55: (S)-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로필아민 하이드로클로라이드(55)의 합성



[0650]

[0651] THF(10mL) 중의 2-브로모-티아졸-5-카르보알데히드(1.00g, 5.21mmol)의 용액에 디에틸 에테르 중의 3M 에틸마그네슘 브로마이드 용액(5.00mL, 15.0mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 파쇄된 얼음을 함유하는 포화된 수성 염화암모늄(100mL)에 붓고, EtOAc(100mL)로 희석시켰다. 유기 상을 분리하고, 포화된 중탄산나트륨 수용액(100mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 화합물을 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(2-브로모-티아졸-5-일)-프로판-1-올을 제공하였다.

[0652] 디클로로메탄(10mL) 중의 1-(2-브로모-티아졸-5-일)-프로판-1-올(180mg, 0.79mmol)의 용액에 데스-마르틴 퍼요오디난(Dess-Martin periodinane; DMP)(330mg, 0.79mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(50mL)으로 희석시키고, 포화된 중탄산나트륨 수용액(50mL) 및 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 화합물을 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(2-브로모-티아졸-5-일)-프로판-1-올을 수득하였다.

[0653] 디메틸 설폭사이드(3mL) 중의 1-(2-브로모-티아졸-5-일)-프로판-1-올(75mg, 0.34mmol)의 용액에 나트륨 메탄설포네이트(41mg, 0.34mmol)에 이어 요오드화구리(I)(65mg, 0.34mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 마이크로파로 가열하였다. 반응물을 EtOAc(20mL)로 희석시키고, 포화된 중탄산나트륨 수용액(50mL) 및 염수(10mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로판-1-올을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0654] THF(10mL) 중의 1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로판-1-올(110mg, 0.50mmol), (R)-2-메틸-2-프로판설폰아미드(70mg, 0.6mmol) 및 티탄(IV) 이소프로폭시드(0.29mL, 1.0mmol)의 혼합물을 18시간 동안 환류에서 가온시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르(100mL) 및 물(6mL)로 희석시켰다. 교반하면서 10분 후, 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 헥산 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-프로판-2-설폰산 [1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로프-(Z)-일리텐]-아미드를 수득하였다.

[0655] THF(5mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설폰산 [1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로프-(Z)-일리텐]-아미드(93mg, 0.29mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 THF 중의 리튬 트리-2-급-부틸보로하이드라이드(L-셀렉트라이드)의 1M 용액(0.58mL, 0.58mmol)을 적가하였다. 2.5시간 후, 반응 혼합물을 포화된 염화암모늄 수용액(100mL)으로 급냉시키고, 수성 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 10mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-프로판-2-설폰산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로필]-아미드를 수득하였다.

[0656] 메탄올(5mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설폰산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로필]-아미드(80mg, 0.3mmol)의 용액에 디옥산 중의 4N 염산 용액(1mL, 4mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄(2mL)에 이어, 헥산(10mL)으로 희석시키고, 농축시켜 (S)-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로필아민 하이드로클로라이드를 수득하였다.

[0657] 다음 중간체들은 실시예 55에 기재된 방법에 따라 제조하였다:

[0658] (S)-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-4-일)-에틸아민, 및



[0659] (S)-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-4-일)-프로필아민.

[0660] 다음 중간체는 할라이드를 나트륨 티오메톡사이드로 대체하고, 실시예 47에 기재된 산화(실시예 47의 단계 2 및 3)에 의해 메틸 설편 작용기를 도입하는 것 이외에는 유사한 방식으로 합성하였다:

[0661] (S)-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-에틸아민.

[0662] 다음 중간체는 중간체 케톤이 에틸 그리나르 첨가를 통해 적합한 와인렙 아마이드에 접근하였다는 것 이외에, 상기한 바와 같이 합성하였다(방법은 실시예 43, 단계 3 및 4에 기재된다). 상응하는 출발 물질 2-브로모티오펜-4-카복실산은 문헌(참조: *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 2445)에 기재된 바와 같이 합성하였다.

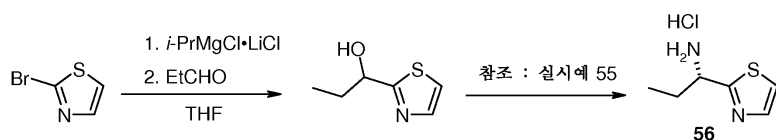
[0663] (S)-1-(5-메탄설폰닐-티오펜-3-일)-프로필아민.

[0664] 다음 중간체들은 중간체 4-브로모티아졸이 메틸 설편 작용기의 도입 없이 수행되었다는 것 이외에는 상기한 바와 같이 합성하였다. 4-브로모-2-포르밀티아졸 출발 물질은 문헌(참조: *Bioorg. Med. Chem.*, 1999, 7, 665-697)에 기재된 바와 같이 2,4-디브로모티아졸로부터 합성하였다.

[0665] (S)-1-(4-브로모-티아졸-2-일)-프로필아민, 및

[0666] (S)-1-(4-브로모-티아졸-2-일)-에틸아민.

[0667] 실시예 56: (S)-1-티아졸-2-일-프로필아민(56)의 합성

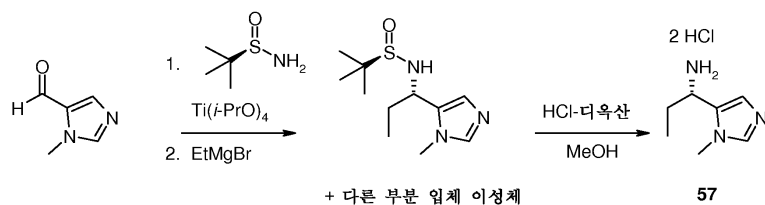


[0668]

[0669] 아르곤 대기하에 *i*-PrMgCl · LiCl의 1.3M 용액(2.65mL, 3.44mmol)을 -15℃로 냉각시키고, 무수 THF(1mL) 중의 2-브로모티아졸(0.56g, 3.4mmol)의 용액으로 처리하였다. 이어서, 반응 혼합물을 15분 동안 0℃로 가온시켰다. 프로피온알데히드(0.25mL, 3.4mmol)를 첨가하고, 용액을 18시간 동안 실온으로 가온시켰다. 용액을 파쇄된 얼음을 함유하는 포화된 수성 염화암모늄(50mL)에 부었다. 수성 층을 EtOAc(50mL)로 추출시키고, 포화된 수성 중탄산나트륨(100mL)으로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc(50mL)로 다시 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 물질을 디클로로메탄 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-티아졸-2-일-프로판-1-올을 수득하였다.

[0670] 1-티아졸-2-일-프로판-1-올을 실시예 55에 기재된 방법에 따라 표제 화합물로 전환시켰다.

[0671] 실시예 57: (S)-1-(3-메틸-3*H*-이미다졸-4-일)-프로필아민(57)의 합성



[0672]

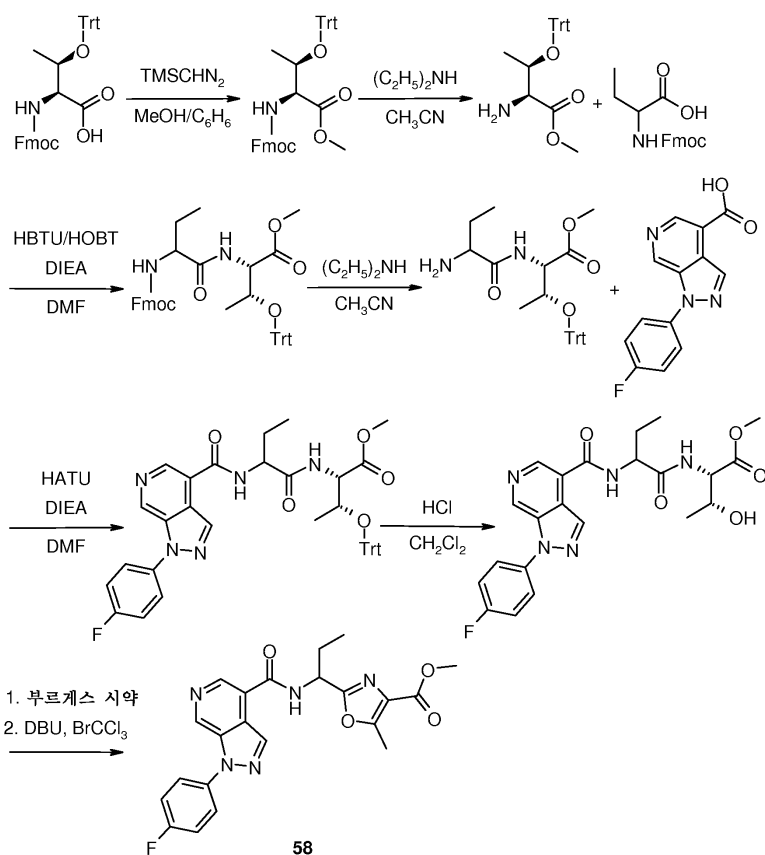
[0673] THF(10mL) 중의 3-메틸-3*H*-이미다졸-4-카르보알데히드(1.40g, 12.7mmol), (R)-(+)-2-메틸-2-프로판설폰아미드(2.36g, 19.1mmol) 및 티탄(IV) 이소프로폭시드(11.2mL, 38.1mmol)의 혼합물을 18시간 동안 환류에서 가온시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에테르(100mL) 및 물(6mL)로 희석시켰다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 헥산 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하고, 농축시켜 2-메틸-프로판-2-설폰산 [1-(3-메틸-3*H*-이미다졸-4-일)-프로판-(*E*)-일리덴]-아미드를 황색 고체로서 수득하였다.

[0674] 10mL의 THF 중의 2-메틸-프로판-2-설폰산 [1-(3-메틸-3*H*-이미다졸-4-일)-프로판-(*E*)-일리덴]-아미드(1.22g, 5.72mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 에테르 중의 에틸마그네슘 브로마이드의 1M 용액(11.4mL, 11.4mmol)을 첨가

하였다. 반응 혼합물을 점차적으로 실온으로 가온시키면서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 중의 포화된 수성 염화암모늄(100mL)에 붓고, EtOAc(100mL)로 희석시켰다. 유기 층을 포화된 수성 중탄산나트륨(100mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 물질을 디클로로메탄 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 모두 목적하는 질량에 필적하는 2개의 부분입체이성체를 나타내는 두 분획을 수득하였다. 각각 1:3 비로 제1 용출 부분입체이성체는 *R,S*-부분입체이성체에 상응하고, 제2 용출 부분입체이성체는 *R,R*-부분입체이성체에 상응한다. 각 부분입체이성체는 추가로 정제하지 않고 개별적으로 사용하였다.

[0675] 메탄올(5mL) 중의 *R,S*-부분입체이성체의 용액에 디옥산 중의 4N HCl 용액(1mL, 4mmol)을 첨가하였다. 18시간 후, 혼합물을 농축시키고, 디에틸 에테르로 희석시켰다. 고체를 여과 수집하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0676] 실시예 58: 2-(1-{[1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-5-메틸-옥사졸-4-카복실산 메틸 에스테르(58)의 합성



[0677]

[0678] 메탄올(4.0mL) 및 벤젠(16mL) 중의 Fmoc-L-Thr(Trt)-OH(2.33g, 4.00mmol)의 교반된 용액에 TMS-디아조메탄(2.40mL, 4.80mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시켜 Fmoc-L-Thr(Trt)-OMe를 수득하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

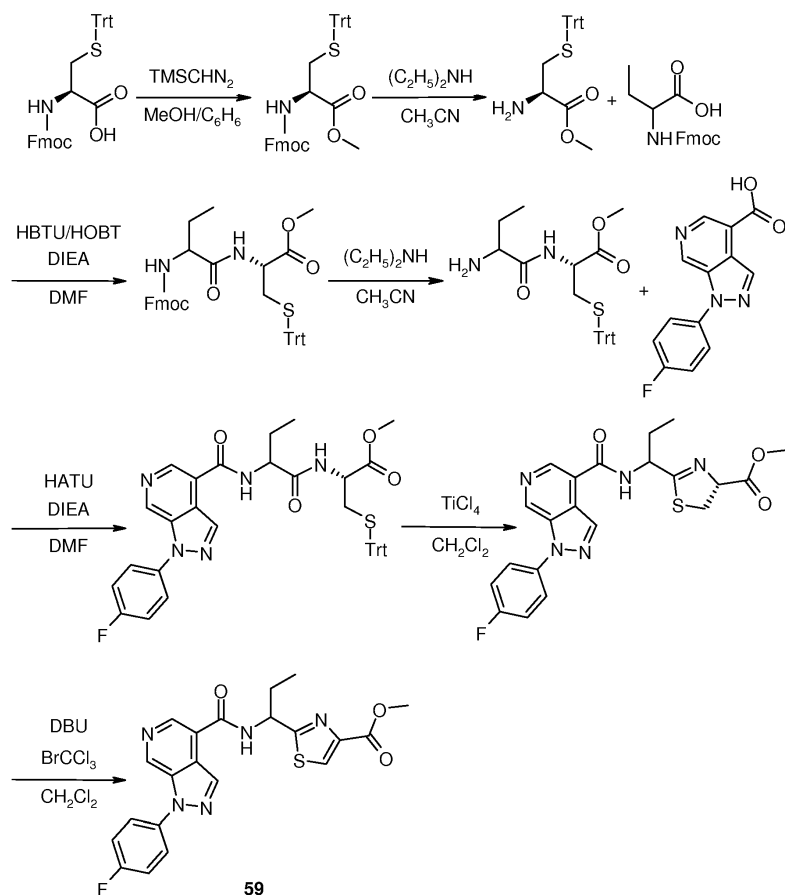
[0679] 아세트니트릴(20.0mL) 중의 Fmoc-L-Thr(Trt)-OMe(2.40g, 4.00mmol)의 용액에 디에틸아민(20.0mL)을 첨가하였다. 30분 후, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 아세트니트릴(3 x 10mL)로 희석시키고, 진공하에 공비혼합하여 L-Thr(Trt)-OMe를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0680] DMF(15.0mL) 중의 Fmoc-DL-2-아미노부티르산(Fmoc-DL-ABU-OH)(1.30g, 4.00mmol)의 용액에 HOBT(0.594g, 4.40mmol) 및 HBTU(1.67g, 4.40mmol)를 첨가하였다. 10분 후, DMF(5mL) 중의 L-Thr(Trt)-OMe(2.48g, 65% 순도, 4.30mmol) 및 DIPEA(1.46mL, 8.39mmol)의 용액을 첨가하였다. 20시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(100mL)로 재구성하고, 포화된 수성 중탄산나트륨(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 생성되는 잔사를 헥산 중의 0-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 Fmoc-DL-ABU-L-Thr(Trt)-OMe를 백색 고체로서 수득



하였다.

- [0681] 아세토니트릴(15.0mL) 중의 Fmoc-DL-ABU-L-Thr(Trt)-OMe(1.80g, 2.64mmol)의 교반된 용액에 디에틸아민(13.8mL)을 첨가하였다. 30분 후, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 아세토니트릴(3 x 20mL)로 희석시키고, 진공하에 공비혼합하여 DL-ABU-L-Thr(Trt)-OMe를 수득하고, 추가로 정제하지 않고 사용하였다.
- [0682] DMF(10mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산(0.600g, 2.33mmol)의 현탁액을 10분 동안(미세한 슬러리가 될 때까지) 교반한 다음, HATU(0.976g, 2.56mmol)를 첨가하였다. 30분 후, DIPEA(0.850mL, 4.90mmol) 및 DMF(5mL) 중의 DL-ABU-L-Thr(Trt)-OMe(1.84g, 65% 순도, 2.59mmol)의 용액을 첨가하였다. 18시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(100mL)에 용해시켰다. 용액을 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 100mL) 및 염수(50mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 0-70% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (2S,3R)-2-(2-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-부티릴아미노)-3-트리틸옥시-부티르산 메틸 에스테르를 수득하였다. MS m/z 700.82 (MH<sup>+</sup>).
- [0683] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL) 중의 (2S,3R)-2-(2-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-부티릴아미노)-3-트리틸옥시-부티르산 메틸 에스테르(1.47g, 2.10mmol)의 냉각된(0℃) 용액에 에테르 중의 1M HCl 용액(6.30mL, 6.30mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 포화된 수성 중탄산나트륨(100mL)으로 급냉시키고, 실온으로 가온시켰다. 30분 후, 수성 층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 x 50mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 메틸렌 클로라이드 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔의 패드를 통해 통과시켜 (2S,3R)-2-(2-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-부티릴아미노)-3-하이드록시-부티르산 메틸 에스테르를 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 458.76 (MH<sup>+</sup>).
- [0684] THF(20.0mL) 중의 (2S,3R)-2-(2-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-부티릴아미노)-3-하이드록시-부티르산 메틸 에스테르(0.900g, 1.96mmol)의 용액에 부르게스 시약(Burgess reagent)(0.586g, 2.46mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 23시간 동안 환류에서 가온시켰다. 이어서, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(100mL)에 용해시키고, 포화된 수성 중탄산나트륨(50mL) 및 염수(50mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (4S,5S)-2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-5-메틸-4,5-디하이드로-옥사졸-4-카복실산 메틸 에스테르를 백색 폼으로서 수득하였다.
- [0685] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10.0mL) 중의 (4S,5S)-2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-5-메틸-4,5-디하이드로-옥사졸-4-카복실산 메틸 에스테르(0.529g, 1.20mmol) 및 DBU(360μL, 2.40mmol)의 냉각된(0℃) 용액에 BrCCl<sub>3</sub>(125μL, 1.26mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 18시간 후, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)로 희석시키고, 포화된 수성 염화암모늄(2 x 50mL)으로 추출시켰다. 유기 층을 포화된 수성 중탄산나트륨(50mL) 및 염수(50mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 438.74 (MH<sup>+</sup>).
- [0686] 2-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-옥사졸-4-카복실산 메틸 에스테르는 또한 상기 기재된 방법에 따라 Fmoc-L-Ser(Trt)-OH로부터 제조하였다. MS m/z 424.74 (MH<sup>+</sup>).
- [0687] 실시예 59: 2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-티아졸-4-카복실산 메틸 에스테르(59)의 합성



[0688]

[0689]

메탄올(4.0mL) 및 벤젠(16mL) 중의 Fmoc-L-Cys(Trt)-OH(2.34g, 4.00mmol)의 교반된 용액에 TMS-디아조메탄(2.40mL, 4.80mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시켜 Fmoc-L-Cys(Trt)-OMe를 수득하고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[0690]

아세트니트릴(20.0mL) 중의 Fmoc-L-Cys(Trt)-OMe(2.58g, 4.30mmol)의 용액에 디에틸아민(20.0mL)을 첨가하였다. 30분 후, 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 아세트니트릴(3 x 10mL)에 용해시키고, 진공하에 농축시켜 L-Cys(Trt)-OMe를 조 생성물로서 수득하고, 정제하지 않고 사용하였다.

[0691]

DMF(15.0mL) 중의 Fmoc-DL-2-아미노부티르산(Fmoc-DL-ABU-OH)(1.30g, 4.00mmol)의 용액에 HOBT(0.594g, 4.40mmol) 및 HBTU(1.67g, 4.40mmol)를 첨가하였다. 10분 후, DMF(5mL) 중의 조 L-Cys(Trt)-OMe(2.63g, 65% 순도, 4.53mmol) 및 DIPEA(1.46mL, 8.39mmol)의 용액을 첨가하였다. 18시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(100mL)에 용해시키고, 포화된 수성 중탄산나트륨(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 층을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 생성되는 잔사를 헥산 중의 0-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 Fmoc-DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe를 백색 폼으로서 수득하였다.

[0692]

아세트니트릴(20mL) 중의 Fmoc-DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe(2.60g, 3.80mmol)의 교반된 용액을 디에틸아민(20mL)으로 처리하였다. 30분 후, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 아세트니트릴(10mL)에 용해시키고, 진공하에 농축시켜(이 과정을 3회 반복하였다) DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe를 조 생성물로서 수득하여 정제하지 않고 사용하였다.

[0693]

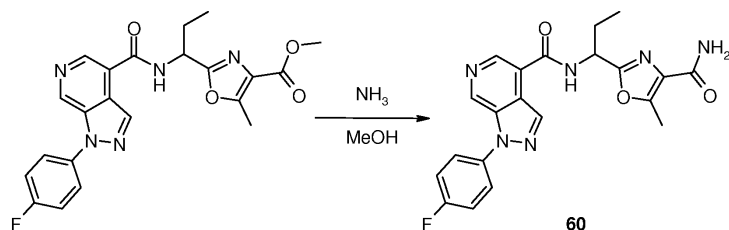
DMF(15mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산(0.905g, 3.52mmol)의 현탁액을 10분 동안 (미세한 슬러리로 될 때까지) 교반시키고, HATU(1.47g, 3.87mmol)로 처리하였다. 30분 후, 생성되는 혼합물을 DIPEA(1.29mL, 7.39mmol) 및 DMF(5mL) 중의 DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe의 용액(2.76g, 65% 순도, 3.87mmol)으로 처리하였다. 18시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(100mL)에 용해시켰다. 용액을 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 100mL) 및 염수(50mL)로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 0-80% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제

하여 (R)-2-(2-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-부티릴아미노)-3-트리틸설파닐-프로피온산 메틸 에스테르를 수득하였다.

[0694]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (24.0mL) 중의 (R)-2-(2-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-부티릴아미노)-3-트리틸설파닐-프로피온산 메틸 에스테르(0.560g, 0.798mmol)의 용액에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 1M  $\text{TiCl}_4$  용액(2.40mL, 2.40mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 생성되는 혼합물을 포화된 수성 중탄산나트륨(10mL)으로 급냉시켰다. 수성 층을 분리하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 x 10mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(10mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 혼합물을 헵탄 중의 0-80% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (R)-2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-4,5-디하이드로-티아졸-4-카복실산 메틸 에스테르를 수득하였다.

[0695]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (8.0mL) 중의 (R)-2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-4,5-디하이드로-티아졸-4-카복실산 메틸 에스테르(0.296g, 0.670mmol) 및 DBU(200 $\mu\text{l}$ , 1.34mmol)의 냉각된(0 $^\circ\text{C}$ ) 용액에  $\text{BrCCl}_3$ (69.0 $\mu\text{l}$ , 0.700mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 18시간 후, 반응 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20mL)로 희석시키고, 포화된 수성 염화암모늄(3 x 10mL)으로 세척하였다. 유기 층을 포화된 수성 중탄산나트륨(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 혼합물을 헵탄 중의 0-80% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS m/z 440.77 (MH<sup>+</sup>).

[0696] 실시예 60: 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(4-카바모일-5-메틸-옥사졸-2-일)-프로필]-아미드(60)의 합성



[0697]

[0698] 메탄올(525 $\mu\text{l}$ , 3.66mmol) 중의 암모니아의 7M 용액 중의 2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-5-메틸-옥사졸-4-카복실산 메틸 에스테르(40mg, 0.091mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 90 $^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 34시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 배출시키고, 개방하고, 농축시켰다. 생성되는 잔사를 메틸렌 클로라이드 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS m/z 423.89 (MH<sup>+</sup>).

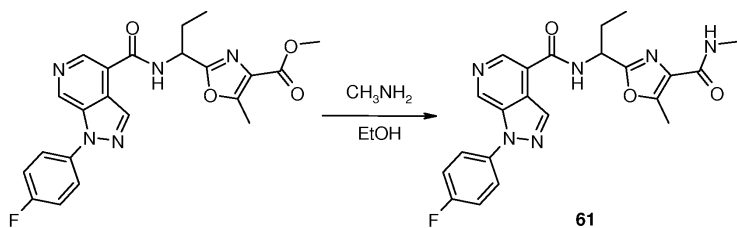
[0699] 다음 화합물들은 또한 실시예 60에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0700] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-카바모일-티아졸-2-일)-프로필]-아미드,

[0701] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(4-카바모일-옥사졸-2-일)-프로필]-아미드, 및

[0702] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {1-[4-(카바모일메틸-카바모일)-5-메틸-옥사졸-2-일]-프로필}-아미드.

[0703] 실시예 61: 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(5-메틸-4-메틸카바모일-옥사졸-2-일)-프로필]-아미드(61)의 합성



[0704]

[0705]

에탄올(455 $\mu$ l, 33% 용액, 3.66mmol) 중의 메틸 아민의 용액 중의 2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-5-메틸-옥사졸-4-카복실산 메틸 에스테르(40mg, 0.091mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 배출하고, 개방하고, 농축시켰다. 잔사를 메틸렌 클로라이드 중의 0-8% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. MS *m/z* 437.63 (MH<sup>+</sup>).

[0706]

다음 화합물들은 또한 실시예 61에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0707]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(4-메틸카바모일-티아졸-2-일)-프로필]-아미드,

[0708]

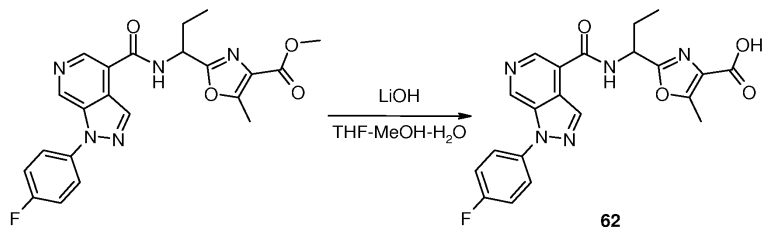
1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(4-메틸카바모일-옥사졸-2-일)-프로필]-아미드, 및

[0709]

1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {1-[5-메틸-4-(메틸카바모일메틸-카바모일)-옥사졸-2-일]-프로필}-아미드.

[0710]

실시예 62: 2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-5-메틸-옥사졸-4-카복실산(62)의 합성



[0711]

[0712]

THF/메탄올/물의 혼합물(3mL, 3:1:1) 중의 2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-5-메틸-옥사졸-4-카복실산 메틸 에스테르(95.0mg, 0.217mmol)의 용액에 LiOH·H<sub>2</sub>O(36.5mg, 0.869mmol)를 첨가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 2M 수성 염산을 사용하여 pH 3-4로 산성화시키고, 농축시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(25mL) 및 물(25mL)로 희석시키고, 격렬하게 교반하였다. 5시간 후, 불균질한 혼합물을 여과하고, 고체를 (여액의 pH가 5일 때까지) 물, 에틸 아세테이트(3 x 10mL)로 세척하고, 통풍 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. MS *m/z* 424.74 (MH<sup>+</sup>).

[0713]

다음 화합물들을 또한 실시예 62에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0714]

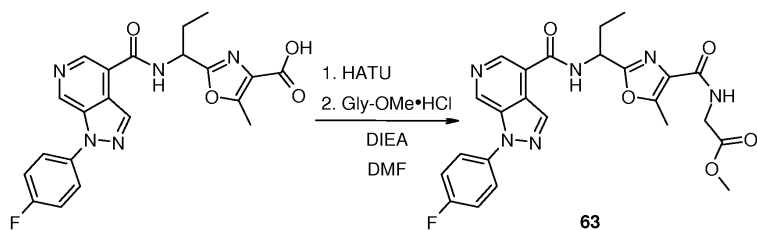
2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-티아졸-4-카복실산, 및

[0715]

2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-옥사졸-4-카복실산.

[0716]

실시예 63: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {1-[4-(카바모일메틸-카바모일)-5-메틸-옥사졸-2-일]-프로필}-아미드(63)의 합성



[0717]

[0718]

DMF(3mL) 중의 2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-5-메틸-옥사졸-4-카복실산(0.130g, 0.307mmol)의 용액에 HATU(0.140g, 0.368mmol)를 첨가하였다. 10분 후, DIPEA(215 $\mu$ l, 1.22mmol) 및 Gly-OMe·HCl(46.2mg, 0.368mmol)을 첨가하였다. 18시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(30mL)에 용해시키고, 2N 수산화나트륨(3 x 10mL), 포화된 수성 염화암모늄(2 x 10mL), 포화된 수성 중탄산나트륨(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 생성되는 잔사를 에틸 아세테이트 중의 0-4% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS m/z 495.71 (MH<sup>+</sup>).

[0719]

다음 화합물들은 또한 실시예 63에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0720]

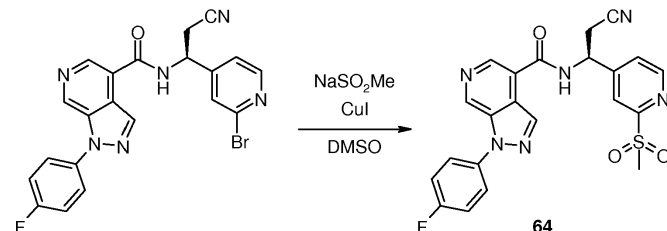
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {1-[4-(시아노메틸-카바모일)-옥사졸-2-일]-프로필}-아미드, 및

[0721]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {1-[4-(시아노메틸-카바모일)-5-메틸-옥사졸-2-일]-프로필}-아미드.

[0722]

실시예 64: 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-2-시아노-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드(64)의 합성



[0723]

[0724]

DMSO(2.5mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-2-시아노-에틸]-아미드(122mg, 0.262mmol), 나트륨 메탄설포네이트(53.5mg, 0.524mmol) 및 요오드화구리(I)(99.8mg, 0.524mmol)의 용액을 배기시키고, 아르곤으로 3회 퍼징시키고, 130℃에서 가온시켰다. 45분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, N,N'-디메틸에틸렌디아민(112 $\mu$ l, 1.05mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반시킨 다음, 에틸 아세테이트(20mL)로 희석시키고, 15분 동안 교반하고, 포화된 수성 염화암모늄(20mL)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 초음파처리한 다음, 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시켰다. 수성 층을 분리하고, 에틸 아세테이트(2 x 20mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 포화된 수성 염화암모늄(2 x 50mL), 포화된 수성 중탄산나트륨(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 생성되는 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 0-8% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 고체를 C18 칼럼 및 5-95% 아세토니트릴 + 0.1% TFA 및 물 + 0.1% TFA의 구배를 사용하는 HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS m/z 465.68 (MH<sup>+</sup>).

[0725]

다음 화합물들을 또한 실시예 64에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0726]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-2-하이드록시-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드,

[0727]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설포닐-6-메틸-피리딘-4-일메틸)-아미드,

[0728]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산

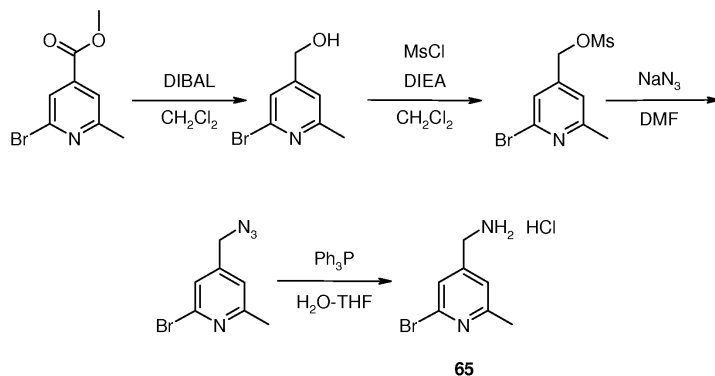
[1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-1-메틸-에틸]-아미드,

[0729] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-1-메틸-프로필]-아미드,

[0730] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [1-에틸-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드, 및

[0731] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*R*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-2-메톡시-에틸]-아미드.

[0732] 실시예 65: *C*-(2-브로모-6-메틸-피리딘-4-일)-메틸아민 하이드로클로라이드염(65)의 합성



[0733]

[0734]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200mL) 중의 2-브로모-6-메틸-이소니코틴산 메틸 에스테르(1.90g, 8.26mmol)의 냉각된( $-78^\circ\text{C}$ ) 용액에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 DIBALH의 1M 용액(24.8mL, 24.8mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 12시간 후, 반응물을 포화된 수성 중탄산나트륨(100mL)으로 급냉시켰다. 5시간 후, 상을 분리하고, 수성 층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3 x 100mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(100mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 생성되는 잔사를 헵탄 중의 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (2-브로모-6-메틸-피리딘-4-일)-메탄올을 백색 고체로서 수득하였다. MS  $m/z$  202.45 ( $M^+$ ), 204.44 ( $M+2$ ).

[0735]

디클로로메탄(2.0mL) 중의 (2-브로모-6-메틸-피리딘-4-일)-메탄올(0.300g, 1.48mmol)의 용액에 DIPEA(776 $\mu\text{L}$ , 4.45mmol)를 첨가하였다. 생성되는 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 메탄설폰닐 클로라이드(120 $\mu\text{L}$ , 1.56mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20mL)로 희석시키고, 포화된 수성 염화암모늄(3 x 10mL), 포화된 수성 중탄산나트륨(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하였다. 유기 층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 메탄설폰산 2-브로모-6-메틸-피리딘-4-일메틸 에스테르를 조 생성물로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[0736]

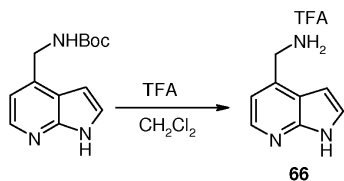
DMF(2.0mL) 중의 메탄설폰산 2-브로모-6-메틸-피리딘-4-일메틸 에스테르(410mg, 1.46mmol)의 용액에 나트륨 아지드(238mg, 3.66mmol)를 첨가하였다. 15시간 후, 반응물을 물(10mL)로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(3 x 10mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 물(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 30% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔의 패드를 통해 통과시켜 4-아지도메틸-2-브로모-6-메틸-피리딘을 수득하였다.

[0737]

THF(4.0mL) 중의 4-아지도메틸-2-브로모-6-메틸-피리딘(309mg, 1.36mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(446mg, 1.70mmol)에 이어 물(400 $\mu\text{L}$ )을 첨가하였다. 17시간 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 1M 염산(50mL) 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mL)에 분배하였다. 수성 상을 분리하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3 x 50mL)로 추출시켰다. 수성 층을 고진공하에 증발시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. MS  $m/z$  201.40 ( $M^+$ ), 203.38 ( $M+2$ ).



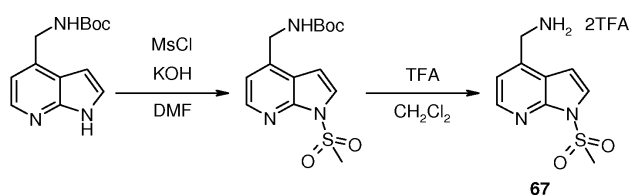
[0738] 실시예 66: *C*-(1*H*-피콜로[2,3-*b*]피리딘-4-일)-메틸아민 트리플루오로아세트산 염(66)의 합성



[0739]

[0740]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6mL) 중의 (1*H*-피콜로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-카바산 3급-부틸 에스테르(200mg, 0.809mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(1.58mL, 20.6mmol)을 첨가하였다. 14시간 후, 반응물을 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

[0741] 실시예 67: *C*-(1-메탄설폰닐-1*H*-피콜로[2,3-*b*]피리딘-4-일)-메틸아민 디트리플루오로아세트산 염(67)의 합성

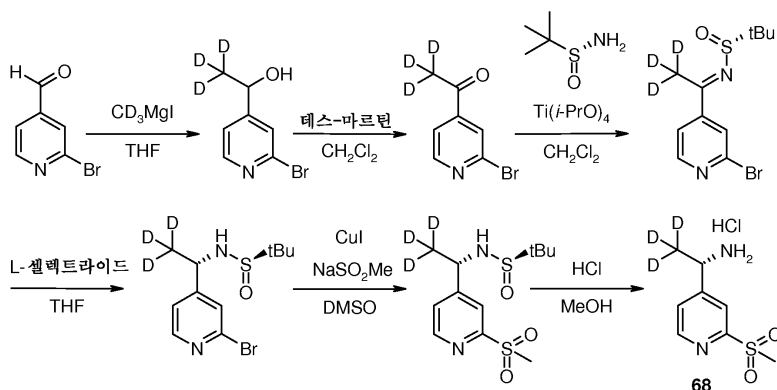


[0742]

[0743] DMF(10.0mL) 중의 (1*H*-피콜로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-카바산 3급-부틸 에스테르(400mg, 1.62mmol)의 교반된 용액에 분말화 KOH(143mg, 1.88mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 메탄설폰닐 클로라이드( $137\mu\text{L}$ , 1.78mmol)를 첨가하였다. 15시간 후, 혼합물을 물(30mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(25mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 0-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (1-메탄설폰닐-1*H*-피콜로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-카바산 3급-부틸 에스테르를 수득하였다.

[0744]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2mL) 중의 (1-메탄설폰닐-1*H*-피콜로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-카바산 3급-부틸 에스테르(100mg, 0.307mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(0.600mL, 7.80mmol)을 첨가하였다. 14시간 후, 반응물을 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다. MS  $m/z$  226.42 ( $\text{MH}^+$ ).

[0745] 실시예 68: (*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에틸-2,2,2-D3-아민 하이드로클로라이드 염(68)의 합성



[0746]

[0747] 에테르(30.0mL, 30.0mmol) 중의 메틸(D3)마그네슘 요오다이드의 1.0M 용액을 20분 동안 무수 THF(50.0mL) 중의 2-브로모-피리딘-4-카르발데히드(5.00g, 26.8mmol)의 냉각된( $-78^\circ\text{C}$ ) 용액에 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 3 시간 동안 실온으로 가온시켰다. 반응물을 포화된 수성 염화암모늄(200mL)으로 급냉시켰다. 수성 층을 분리시키고, 에틸 아세테이트(200mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 포화된 수성 중탄산나트륨(200mL) 및 염수(200mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 0-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄-2,2,2-D3-올을

무색 오일로서 수득하였다.

[0748] 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50.0mL) 중의 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄-2,2,2-D3-올(5.50g, 26.8mmol)의 냉각된(0℃) 용액에 테스-마르틴 퍼요오디난(11.4g, 26.8mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 포화된 수성 중탄산나트륨(100mL)으로 급냉시켰다. 30분 후, 생성되는 혼합물을 규조토의 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(3 x 100mL)로 세척하였다. 유기 층을 포화된 수성 중탄산나트륨(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 0-25% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄-2,2,2-D3-올을 백색 고체로서 수득하였다.

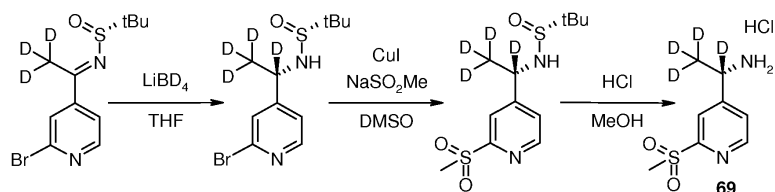
[0749] 무수 디클로로메탄(30mL) 중의 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄-2,2,2-D3-올(3.00g, 14.8mmol) 및 *R*-(+)-2-메틸 프로판-2-설피나미드(2.14g, 17.7mmol) 및  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (4.62g, 16.3mmol)의 용액을 40℃에서 가온시켰다. 18시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(50mL)에 용해시켰다. 교반된 용액을 물(50mL)로 서서히 처리하였다. 45분 후, 혼합물을 규조토의 패드를 통해 여과하고, 패드를 에틸 아세테이트(3 x 50mL)로 세척하였다. 유기 층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 30-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (*R*)-2-메틸-프로판-2-설피나산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄-2,2,2-D3-일리덴]-아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

[0750] THF(30.0mL) 중의 (*R*)-2-메틸-프로판-2-설피나산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄-2,2,2-D3-일리덴]-아미드(1.00g, 3.26mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 THF 중의 *L*-셀렉트라이드의 1M 용액(6.53mL, 6.53mmol)을 첨가하였다. 3시간 후, 혼합물을 수성 염화암모늄(10mL)으로 급냉시켰다. 수성 상을 분리하고, 에틸 아세테이트(2 x 30mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 0-5% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (*R*)-2-메틸-프로판-2-설피나산 [(*S*)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄-2,2,2-D3]-아미드를 투명한 오일로서 수득하였다.

[0751] (*R*)-2-메틸-프로판-2-설피나산 [(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에탄-2,2,2-D3]-아미드는 실시예 64에 기재된 공정에 따라 (*R*)-2-메틸-프로판-2-설피나산 [(*S*)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄-2,2,2-D3]-아미드(200mg, 0.649mmol)로부터 제조하였다.

[0752] 메탄올(1.0mL) 중의 (*R*)-2-메틸-프로판-2-설피나산 [(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에탄-2,2,2-D3]-아미드(82.0mg, 0.267mmol)의 용액에 디옥산 중의 4N HCl 용액(70.0μL, 0.280mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 진공하에 용적의 1/2로 농축시키고, 톨루엔(4mL)으로 희석시키고, 농축 건조시켜(당해 공정을 3회 반복하였다) 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

[0753] 실시예 69: (*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에탄-1,2,2,2-D4-아민 하이드로클로라이드염(69)의 합성



[0754]

[0755] THF(30mL) 중의 (*R*)-2-메틸-프로판-2-설피나산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄-2,2,2-D3-일리덴]-아미드(1.00g, 3.26mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 수소화붕소리튬(D4)(168mg, 6.53mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 실온으로 2시간 동안 가온시킨 다음, 수성 염화암모늄(30mL)으로 급냉시켰다. 수성 층을 분리하고, 에틸 아세테이트(2 x 50mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 0-5% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (*R*)-2-메틸-프로판-2-설피나산 [(*S*)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄-1,2,2,2-D4]-아미드를 투명한 오일로서 수득하였다.

[0756] (*R*)-2-메틸-프로판-2-설피나산 [(*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에탄-1,2,2,2-D4]-아미드는 실시예 64에 기재된 공정에 따라 (*R*)-2-메틸-프로판-2-설피나산 [(*S*)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄-1,2,2,2-D4]-아미드(175mg,



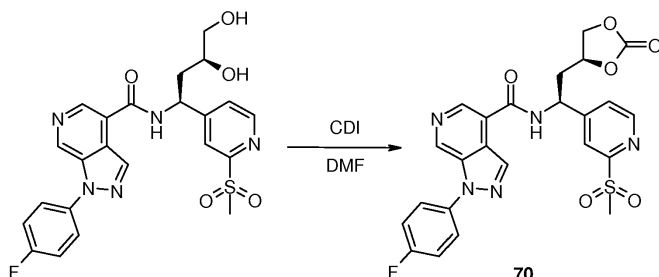
0.566mmol)로부터 제조하였다.

[0757]

메탄올(1.0mL) 중의 (*R*)-2-메틸-프로판-2-설피산 [(*S*)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-에틸-1,2,2,2-D4]-아미드 (93.6mg, 0.303mmol)의 용액에 디옥산 중의 4N HCl의 용액(79.6 $\mu$ l, 0.319mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 진공하에 1/2 용적으로 농축시키고, 톨루엔(4mL)으로 희석시키고, 농축 건조시켜(당해 공정을 3회 반복하였다) 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하고, 추가로 조작하지 않고 사용하였다.

[0758]

실시예 70: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-2-(2-옥소-1,3-디옥솔란-4-일)-에틸]-아미드(70)의 합성



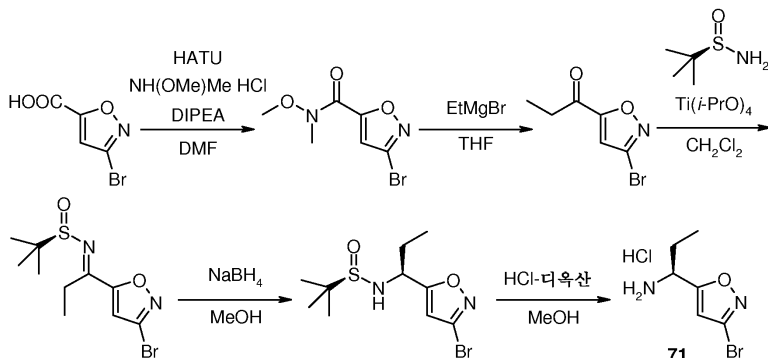
[0759]

[0760]

DMF(1mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(1*S*,3*S*)-3,4-디하이드록시-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드(50.0mg, 0.100mmol)의 냉각된(0℃) 용액에 CDI(32.4mg, 0.200mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 12시간 후, 반응물을 물(10mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 10mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 수성 염화암모늄(3 x 10mL) 및 염수(10mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 메틸렌 클로라이드 중의 0-6% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 칼럼 크로마토그래피로부터의 고체를 메틸렌 클로라이드로부터 결정화하여 표제 화합물을 백색 침상 결정으로서 수득하였다. MS *m/z* 526.64 (MH<sup>+</sup>).

[0761]

실시예 71: (*S*)-1-(3-브로모-이속사졸-5-일)-프로필아민 하이드로클로라이드염(71)의 합성



[0762]

[0763]

DMF(74mL) 중의 3-브로모이속사졸-5-카복실산(2.85g, 14.8mmol)의 용액에 2-(7-아자-1*H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)(6.89g, 18.1mmol)를 첨가하였다. 용액을 냉각시키고(0℃), DIPEA(10.5mL, 60.3mmol)를 첨가한 다음, *N,O*-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.81g, 18.6mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 유지시켰다. 25시간 후, DMAP(183mg, 1.50mmol)를 첨가하였다. 38시간 후, 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl, 물 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 조 물질을 헵탄 중의 0%-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-이속사졸-5-카복실산 메톡시-메틸-아미드를 담황색 고체로서 수득하였다. MS *m/z* 235 (M), 237 (M+2).

[0764]

THF(56mL) 중의 3-브로모-이속사졸-5-카복실산 메톡시-메틸-아미드(1.20g, 5.11mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 5분 동안 THF 중의 에틸마그네슘 브로마이드의 1M 용액(13.0mL, 13.0mmol)을 적가하였다. 반응물을 TLC(헥산-

EtOAc 4:1)로 모니터링하였다. 5시간 후, 반응물을 16게이지 캐놀라를 통해 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (75mL)의 0℃ 용액으로 옮겼다. 생성되는 불균질한 혼합물을 실온으로 가온시키고, 이 온도에서 15시간 동안 유지시켰다. 이어서, 수성 상을  $\text{Et}_2\text{O}$ (2 x) 및  $\text{EtOAc}$ (2 x)로 추출시켰다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켜 1-(3-브로모-이속사졸-5-일)-프로판-1-온을 오렌지색 고체로서 수득하고, 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0765]

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5mL) 중의 1-(3-브로모-이속사졸-5-일)-프로판-1-온(452mg, 2.22mmol) 및 (*R*)-(+)-2-메틸-2-프로판설펜아미드(342mg, 2.82mmol)의 용액에 티탄(IV) 이소프로폭시드(1.4mL, 4.9mmol)를 첨가하고, 혼합물을 45℃에서 가온시켰다. 24시간 후, 반응물을 LC-MS로 모니터링하고, 용매를 진공하에 농축시키고, 잔류하는 잔사를  $\text{EtOAc}$ (32mL)로 희석시키고, 포화된 수성  $\text{NaCl}$ (8mL)을 첨가하였다. 불균질한 혼합물을 규조토 패드를 통해 여과시켰다.  $\text{EtOAc}$  층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 조 물질을 헵탄 중의 0-100%  $\text{EtOAc}$ 의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-프로판-2-설펜산 [1-(3-브로모-이속사졸-5-일)-프로프-(*E*)-일리덴]-아미드를 수득하였다. MS  $m/z$  307 (*M*), 309 (*M*+2).

[0766]

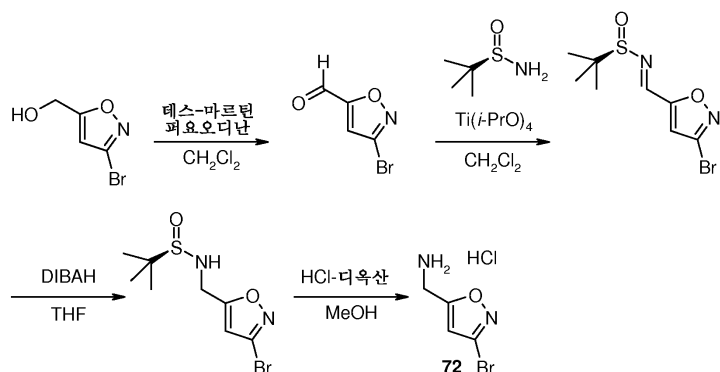
$\text{MeOH}$ (11mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설펜산 [1-(3-브로모-이속사졸-5-일)-프로프-(*E*)-일리덴]-아미드(208mg, 0.677mmol)의 냉각된(0℃) 용액에 수소화붕소나트륨(9.1mg, 0.24mmol)을 세 분획으로 첨가하였다. 2시간 후, 혼합물을 실온으로 1시간 동안 가온시켰다. 이어서, 혼합물을 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (21mL)로 급냉시키고,  $\text{EtOAc}$ (3 x)로 추출시켰다. 합한 유기 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 조 물질의  $^1\text{H}$  NMR은 각각 2-메틸-프로판-2-설펜산 [(*S*)-1-(3-브로모-이속사졸-5-일)-프로필]-아미드 및 2-메틸-프로판-2-설펜산 [(*R*)-1-(3-브로모-이속사졸-5-일)-프로필]-아미드의 7:3 비의 부분입체이성체를 나타내었다. 혼합물을 헵탄 중의 20-100%  $\text{EtOAc}$ 의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켰다. MS  $m/z$  309.41 (*M*), 311.38 (*M*+2).

[0767]

$\text{MeOH}$ (1mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설펜산 [(*S*)-1-(3-브로모-이속사졸-5-일)-프로필]-아미드(17.5mg, 0.0566mmol)의 용액에 디옥산 중의 4M  $\text{HCl}$  용액(0.70mL, 0.28mmol)을 적가하였다. 2.5시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 정제하지 않고 사용하였다. MS  $m/z$  188.24 (*M* - 53), 190.20 (*M*+2 - 53).

[0768]

실시예 72: *C*-(3-브로모-이속사졸-5-일)-메틸아민 하이드로클로라이드 염(72)의 합성



[0769]

[0770]

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (31mL) 중의 3-브로모-이속사졸-5-일)-메탄올(560mg, 3.15mmol)의 냉각된(0℃) 용액에 데스-마르틴 피요오디난(2.00g, 4.72mmol)을 3 분획으로 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 4시간 후, 혼합물을  $\text{Et}_2\text{O}$ (40mL)로 희석시키고, 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$ (20mL) 및 포화된 수성  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20mL)의 수용액의 1:1 혼합물을 첨가하였다. 15시간 후, 수성 층을 분리하고,  $\text{Et}_2\text{O}$ (2 x) 및  $\text{EtOAc}$ (2 x)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켜 3-브로모-이속사졸-5-카브알데히드를 황색/오렌지색 고체로서 수득하였다. MS  $m/z$  194.00 (*M*+  $\text{H}_2\text{O}$ ); 195.97 (*M*+2).

[0771]

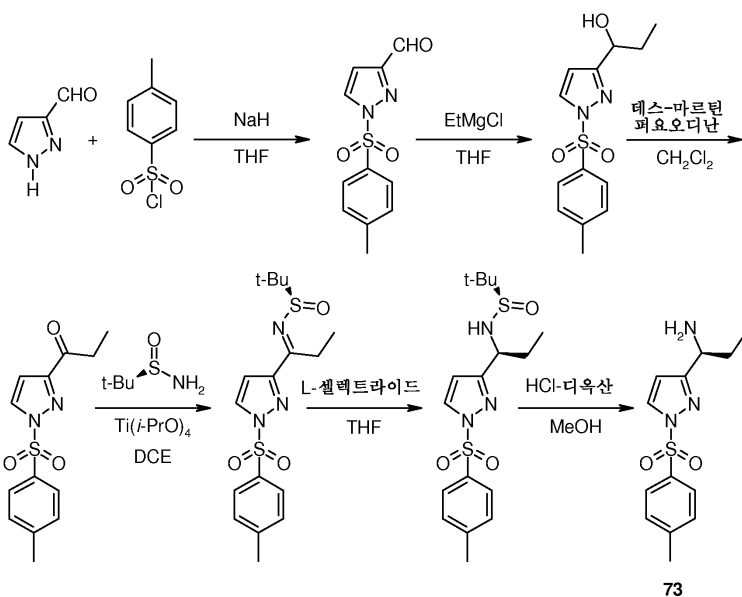
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2mL) 중의 3-브로모-이속사졸-5-카브알데히드(182mg, 1.03mmol) 및 (*R*)-(+)-2-메틸-2-프로판설펜아미드

(150mg, 121mmol)의 용액에 티탄(IV) 이소프로폭시드(0.667mL, 2.28mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류에서 가온시켰다. 22시간 후, 용매를 진공하에 농축시키고, 잔류하는 용액을 EtOAc(33mL)로 희석시키고, 포화된 수성 NaCl(6mL)을 첨가하였다. 생성되는 불균질한 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 30분 후, 혼합물을 규조토의 패드를 통해 여과시켰다. EtOAc 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 조 물질을 헵탄 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-프로판-2-설피산 1-(3-브로모-이속사졸-5-일)-메트-(*E*)-일리텐아미드를 수득하였다.

[0772] THF(7mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설피산 1-(3-브로모-이속사졸-5-일)-메트-(*E*)-일리텐아미드(129mg, 0.462mmol)의 냉각된(-78℃) 황색 용액에 헥산 중의 DIBAL의 1M 용액(1.2mL, 1.2mmol)을 적가하였다. 1.5시간 후, 반응물을 MeOH(4mL)로 급냉시키고, 냉욕을 제거하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 1N 수성 NaOH(10mL)로 처리하고, EtOAc(3 x)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 2-메틸-프로판-2-설피산 (3-브로모-이속사졸-5-일메틸)-아미드를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS *m/z* 281.35 (M), 283.32 (M+2).

[0773] MeOH(5mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설피산 (3-브로모-이속사졸-5-일메틸)-아미드(128mg, 0.455mmol)의 용액에 디옥산 중의 4M HCl 용액(0.350mL, 1.40mmol)을 적가하였다. 2시간 10분 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0774] 실시예 73: (S)-1-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1*H*-피라졸-3-일]-프로필아민(73)



[0775]

[0776] THF 중의 1*H*-피라졸-3-카르보알데히드(3.00g, 31.22mmol)의 용액에 광유 중의 60% NaH(1.64g, 41.00mmol)를 첨가하였다. 20분 후, *p*-톨루엔설폰일 클로라이드(7.82g, 41.00mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 10-50% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 농축시켜 1-(톨루엔-4-설폰일)-1*H*-피라졸-3-카르보알데히드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0777] THF 중의 1-(톨루엔-4-설폰일)-1*H*-피라졸-3-카르보알데히드(1.50g, 5.99mmol)의 냉각된(-40℃) 용액에 THF 중의 에틸마그네슘 클로라이드의 2M 용액(3.00mL, 6.00mmol)을 첨가하였다. 3시간 후, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄으로 희석시키고, EtOAc로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC로 정제시켰다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 농축시켜 1-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1*H*-피라졸-3-일]-프로판-1-올을 수득하였다.

[0778] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 1-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1*H*-피라졸-3-일]-프로판-1-올(2.20g, 7.85mmol)의 용액에 테스-마르틴 퍼요오디난(4.24g, 10.00mmol)을 첨가하였다. 12시간 후, 반응물을 포화된 수성 중탄산나트륨으로 급냉시키고,

규조토를 통해 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 30% EtOAc로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켰다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 농축시켜 1-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1*H*-피라졸-3-일]-프로판-1-온을 수득하였다.

[0779] 디클로로에탄 중의 1-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1*H*-피라졸-3-일]-프로판-1-온(2.10g, 7.55mmol)의 용액에 (*R*)-(+)-2-메틸-2-프로판설폰아미드(1.45g, 12.00mmol) 및 티탄(IV) 이소프로폭시드(4.26g, 15.00mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류에서 가온시켰다. 냉각시킨 후, 용매를 진공하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc로 희석시키고, 포화된 수성 NaCl을 적가하였다. 20분 후, 용액을 규조토를 통해 통과시켰다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공하에 농축시켜 2-메틸-프로판-2-설폰산 [1-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1*H*-피라졸-3-일]-프로프-(*E*)-일리덴]-아미드를 수득하였다.

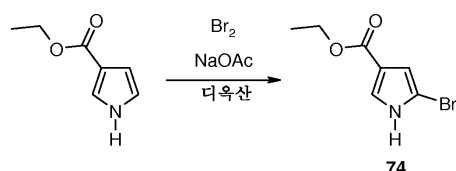
[0780] THF 중의 2-메틸-프로판-2-설폰산 [1-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1*H*-피라졸-3-일]-프로프-(*E*)-일리덴]-아미드(2.00g, 5.24mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 THF 중의 1M L-선택트라이드 용액(5.27mL, 5.27mmol)을 첨가하였다. 6시간 후, 반응물을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 급냉시키고, EtOAc로 추출시켰다. 합한 유기 층을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 20-40% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 주요 분획(하나의 부분입체이성체 포함)을 합하고, 용매를 진공하에 제거하여 2-메틸-프로판-2-설폰산 {(*S*)-1-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1*H*-피라졸-3-일]-프로필}-아미드를 수득하였다.

[0781] MeOH 중의 2-메틸-프로판-2-설폰산 {(*S*)-1-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1*H*-피라졸-3-일]-프로필}-아미드(1.00g, 2.61mmol)의 용액에 디옥산 중의 4M HCl 용액(1mL, 4mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 용매를 진공하에 농축시켰다. 잔사를 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 염기성으로 만들고, EtOAc로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0782] 실험 73에 기재된 방법에 따라 (*S*)-1-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1*H*-이미다졸-4-일]-프로필아민은 또한 1*H*-이미다졸-4-카브알데히드로부터 제조하고,

[0783] (*S*)-1-(4-브로모-2-메틸-2*H*-피라졸-3-일)-프로필아민은 4-브로모-2-메틸-2*H*-피라졸-3-카브알데히드로부터 제조하였다.

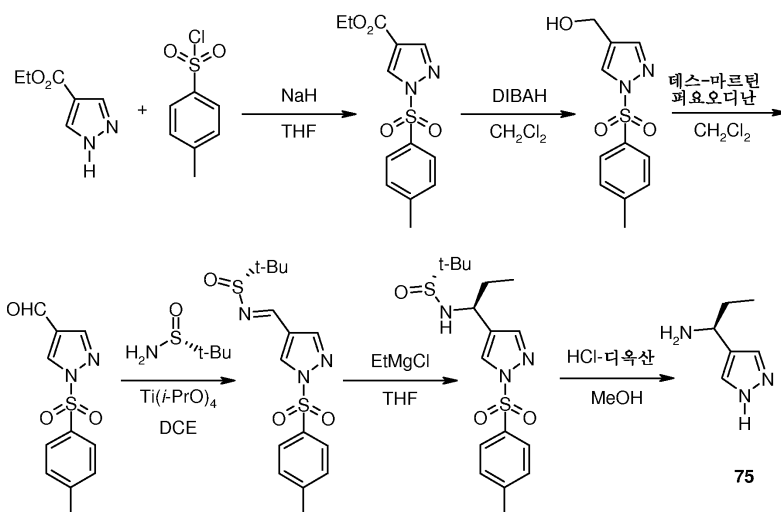
[0784] 실시예 74: 5-브로모-1*H*-피롤-3-카복실산 에틸 에스테르(74)



[0785]

[0786] 디옥산 중의 메틸 1*H*-피롤카복실레이트(4.00g, 32.00mmol)의 용액에 무수 나트륨 아세테이트(4.92g, 60.00mmol)에 이어, 디옥산(150mL) 중의 브롬 용액(32.00mmol)을 적가하였다. 4시간 후, 용매를 진공하에 농축시키고, 잔사를 탄산나트륨의 5% 빙냉 수용액(100mL)에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 10-40% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켰다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0787] 실시예 75: (S)-1-(1H-피라졸-4-일)-프로필아민(75)



[0788]

[0789] THF 중의 에틸 1H-피라졸-4-카복실레이트(4.50g, 32.11mmol)의 용액에 광유 중의 60% NaH(1.60g, 40.00mmol)를 첨가하였다. 20분 후, *p*-톨루엔설폰일 클로라이드를 첨가하였다. 3시간 후, 혼합물을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 30-50% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 농축시켜 1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피라졸-4-카복실산 에틸 에스테르를 수득하였다.

[0790] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피라졸-4-카복실산 에틸 에스테르(0.90g, 3.06mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 1M DIBAL 용액(11.00mL, 11.00mmol)을 적가하였다. 4시간 후, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 8시간 후, 혼합물을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 희석시켰다. 2시간 후, 용액을 규조토를 통해 통과시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 [1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피라졸-4-일]-메탄올을 수득하였다.

[0791] THF 중의 [1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피라졸-4-일]-메탄올(5.20g, 20.61mmol)의 용액에 테스-마르틴 퍼요오디난(15.00g, 35.37mmol)을 첨가하였다. 3시간 후, 혼합물을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 희석시키고, 규조토를 통해 여과시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 20-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 농축시켜 1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피라졸-4-카복시알데히드를 수득하였다.

[0792] 디클로로에탄 중의 1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피라졸-4-카복시알데히드(5.20g, 20.78mmol)의 용액에 (R)-(+)-2-메틸-2-프로판설폰아미드(4.24g, 35.00mmol) 및 티탄(IV) 이소프로폭시드(12.00g, 42.00mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류에서 가온시켰다. 12시간 후, 혼합물을 냉각시키고, 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화된 수성 NaCl을 적가하였다. 20분 후, 용액을 규조토를 통해 여과시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 2-메틸-프로판-2-설폰산 1-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피라졸-4-일]-메틸-(E)-일리덴아미드를 수득하였다.

[0793] THF 중의 2-메틸-프로판-2-설폰산 1-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피라졸-4-일]-메틸-(E)-일리덴아미드(7.00g, 19.80mmol)의 냉각된(-40℃) 용액에 THF 중의 에틸마그네슘 클로라이드의 2M 용액(12.50mL, 25.00mmol)을 적가하였다. 3시간 후, 반응물을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 10-40% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 농축시켜 2-메틸-프로판-2-설폰산 {(S)-1-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피라졸-4-일]-프로필}-아미드를 수득하였다.

[0794] MeOH 중의 2-메틸-프로판-2-설폰산 {(S)-1-[1-(톨루엔-4-설폰일)-1H-피라졸-4-일]-프로필}-아미드(2.00g, 5.22mmol)의 용액에 디옥산 중의 4M HCl 용액(5.0mL, 20mmol)을 첨가하였다. 12시간 후, 용매를 진공하에 농



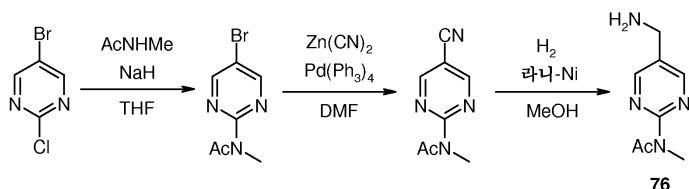
축시켰다. 잔사를 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$ 로 염기성으로 만들고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0795] 다음 키랄성 중간체들을 또한 실시예 75에 기재된 방법으로 제조하였다.

[0796] (S)-1-[4-브로모-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤-2-일]-프로필아민, 및

[0797] (S)-1-[5-브로모-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1H-피롤-2-일]-프로필아민.

[0798] 실시예 76: N-(5-아미노메틸-피리미딘-2-일)-N-메틸-아세트아미드(76)



[0799]

[0800] THF 중의 5-브로모-2-클로로피리미딘(2.00g, 10.34mmol)의 용액에 광유 중의 60% NaH(0.34g, 14.00mmol)를 첨가하였다. 20분 후, N-메틸아세트아미드(0.80g, 11.00mmol)를 적가하였다. 2시간 후, 반응물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 30% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켰다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 농축시켜 N-(5-브로모-피리미딘-2-일)-N-메틸-아세트아미드를 수득하였다.

[0801] 밀봉된 튜브에 무수 DMF 중의 N-(5-브로모-피리미딘-2-일)-N-메틸-아세트아미드(0.70g, 3.04mmol),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.59g, 5.00mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.35g, 0.30mmol)을 첨가하고, 아르곤으로 5분 동안 탈기시킨 다음, 120℃에서 가온시켰다. 5시간 후, 혼합물을 냉각시키고, 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 희석시키고, EtOAc로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 농축시켜 N-(5-시아노-피리미딘-2-일)-N-메틸-아세트아미드를 수득하였다.

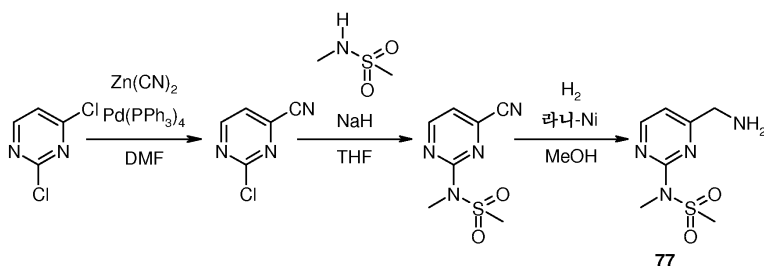
[0802] MeOH 중의 N-(5-시아노-피리미딘-2-일)-N-메틸-아세트아미드(0.08g, 0.45mmol)의 용액 및 28% 수성 암모니아 하이드록사이드(0.80mL, 0.45mmol)를 연속 유동 수소화 장치(조건: 유속 1mL/분, 25℃, 10bar)를 사용하여 라니-Ni 촉매 상에서 수소화하였다. 2시간 후, 용매를 진공하에 농축시켰다. 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 5% MeOH로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0803] 다음 중간체들을 또한 실시예 76에 기재된 방법으로 제조하였다:

[0804] N-(5-아미노메틸-피리미딘-2-일)-N-메틸-메탄설폰아미드, 및

[0805] C-(2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-메틸아민.

[0806] 실시예 77: N-(4-아미노메틸-피리미딘-2-일)-N-메틸-메탄설폰아미드(77)



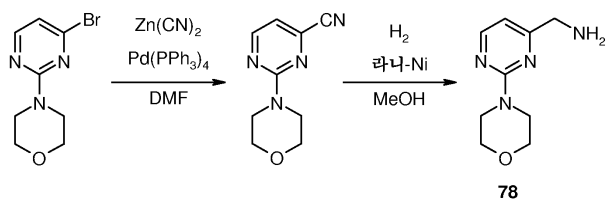
[0807]

[0808] 밀봉된 튜브에서, 무수 DMF 중의 2,4-디클로로피리미드(3.00g, 20.14mmol),  $Zn(CN)_2$ (2.46g, 21.00mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(2.32g, 2.00mmol)의 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 탈기시킨 다음, 120℃에서 2시간 동안 가온시켰다. 냉각시킨 후, 반응물을 포화된 수성  $NH_4Cl$ 로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 농축시켜 2-클로로피리미딘-4-카보니트릴을 수득하였다.

[0809] THF 중의 2-클로로피리미딘-4-카보니트릴(0.20g, 1.43mmol)의 용액에 광유 중의 60% NaH(0.05g, 2.00mmol)를 첨가하였다. 20분 후, *N*-메틸메탄설폰아미드(0.22g, 2.00mmol)를 첨가하였다. 3시간 후, 반응물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 30% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 농축시켜 *N*-(4-시아노-피리미딘-2-일)-*N*-메틸-메탄설폰아미드를 수득하였다.

[0810] MeOH 중의 *N*-(4-시아노-피리미딘-2-일)-*N*-메틸-메탄설폰아미드(0.15g, 0.71mmol)의 용액 및 28% 수성 암모니아 하이드록사이드(1.2mL, 0.70mmol)를 연속 유동 수소화 장치(조건: 1mL/분, 25℃, 10bar)를 사용하여 라니-Ni 촉매 상에서 수소화하였다. 2시간 후, 용매를 진공하에 농축시켰다. 잔사를  $CH_2Cl_2$  중의 5% MeOH로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0811] 실시예 78: *C*-(2-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-메틸아민(78)

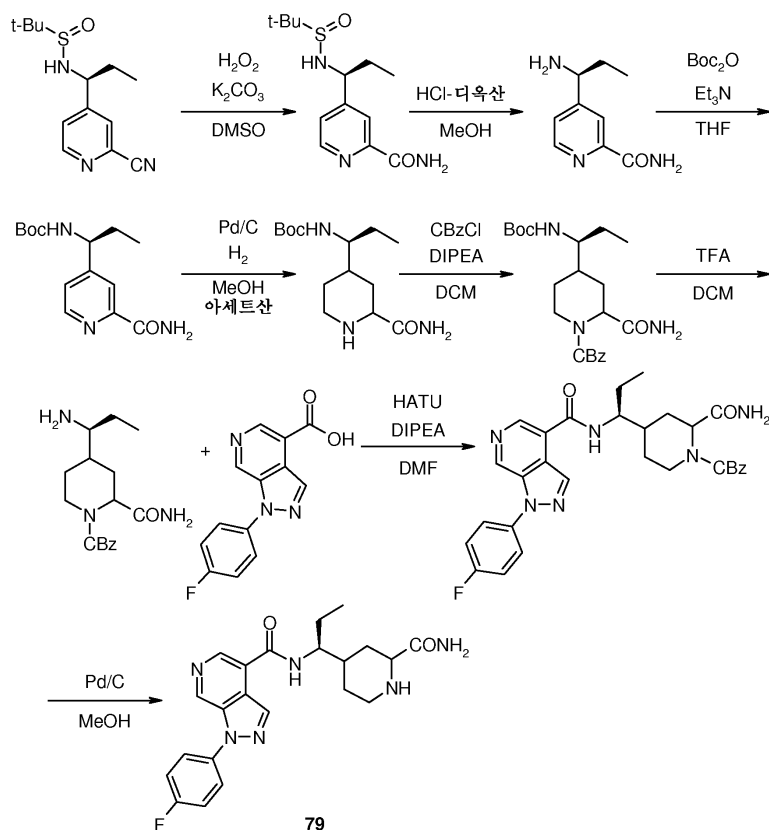


[0812]

[0813] 밀봉된 튜브에서, 무수 DMF 중의 4-(4-브로모피리미딘-2-일)모르폴린(0.40g, 1.64mmol),  $Zn(CN)_2$ (0.35g, 3.00mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.23g, 0.20mmol)의 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 탈기시킨 다음, 120℃에서 가온시켰다. 2시간 후, 혼합물을 냉각시키고, 포화된 수성  $NH_4Cl$ 로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 농축시켜 2-모르폴린-4-일-피리미딘-4-카보니트릴을 수득하였다.

[0814] MeOH 중의 2-모르폴린-4-일-피리미딘-4-카보니트릴(0.28g, 1.47mmol)의 용액 및 28% 수성 암모니아 하이드록사이드(2.0mL, 1.40mmol)를 연속 유동 장치(조건: 1mL/분, 25℃, 10bar)를 사용하여 라니-Ni 촉매 상에서 수소화하였다. 2시간 후, 용매를 진공하에 농축시켰다. 잔사를  $CH_2Cl_2$  중의 5% MeOH로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 주요 분획을 합하고, 용매를 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0815] 실시예 79: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-카바모일-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드(79)



[0816]

[0817]

DMSO(70mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설피닐산 [(S)-1-(2-시아노-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(4.4g, 16.58mmol)의 냉각된(10℃) 신속하게 교반된 용액에 탄산칼륨(3g, 21.72mmol)을 분획으로 첨가한 다음, 30% 과산화수소 수용액(6.16mL, 54.38mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 3.5시간 동안 교반시켰다. 반응물을 5℃로 냉각시키고, EtOAc(100mL)로 희석시키고, 10% 티오황산나트륨 수용액(25mL)으로 급냉시키고, 1시간 동안 교반시켰다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(4 x 100mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 물(3 x 50mL), 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 4-[(S)-1-(2-메틸-프로판-2-설피닐아미노)-프로필]-피리딘-2-카복실산 아미드를 진한 무색 오일로서 수득하였다.

[0818]

메탄올(50mL) 중의 85% 4-[(S)-1-(2-메틸-프로판-2-설피닐아미노)-프로필]-피리딘-2-카복실산 아미드(5.5g, 16.5mmol)의 용액에 디옥산 중의 4N HCl 용액(4.33mL, 17.32mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 디옥산 중의 추가의 4N HCl(0.5mL)을 첨가하였다. 반응물을 (EtOAc로 용출시키면서) TLC로 모니터링하였다. 1.5시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시켜 MeOH를 제거하고, EtOAc(400mL)를 첨가하였다. 혼합물을 포화된 탄산나트륨 용액(100mL)으로 세척하고, 수성 층을 EtOAc(4 x 100mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 4-((S)-1-아미노-프로필)-피리딘-2-카복실산 아미드를 수득하였다.

[0819]

THF(30mL) 중의 4-((S)-1-아미노-프로필)-피리딘-2-카복실산 아미드(1g, 5.58mmol)의 용액에 트리에틸아민(2.33mL, 16.74mmol)에 이어, THF(10mL) 중의 디-3급-부틸 디카보네이트(1.34g, 6.14mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 다음, EtOAc(100mL)로 희석시켰다. 유기 층을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl(20mL), 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 0-75% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 [(S)-1-(2-카바모일-피리딘-4-일)-프로필]-카바산 3급-부틸 에스테르를 백색 폼으로서 수득하였다.

[0820]

MeOH(16.6mL) 중의 [(S)-1-(2-카바모일-피리딘-4-일)-프로필]-카바산 3급-부틸 에스테르(1g, 3.58mmol)의 용액을 질소하에 탄소상 10% 팔라듐(0.38g, 0.36mmol)을 함유하는 플라스크에 첨가하였다. 반응물을 바이오티지 엔데보어 아르곤노트 장치(Biotage Endeavour Argonaut instrument)를 사용하여 400psi에서 수소하에 60℃에서 교반시켰다. 20시간 후, 반응물을 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc(100mL)로 희석시키고, 포화된 탄산나트륨 용액(20mL) 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 [(S)-1-(2-카바모일



-피페리딘-4-일)-프로필]-카바산 3급-부틸 에스테르를 백색 고체로서 수득하였다.

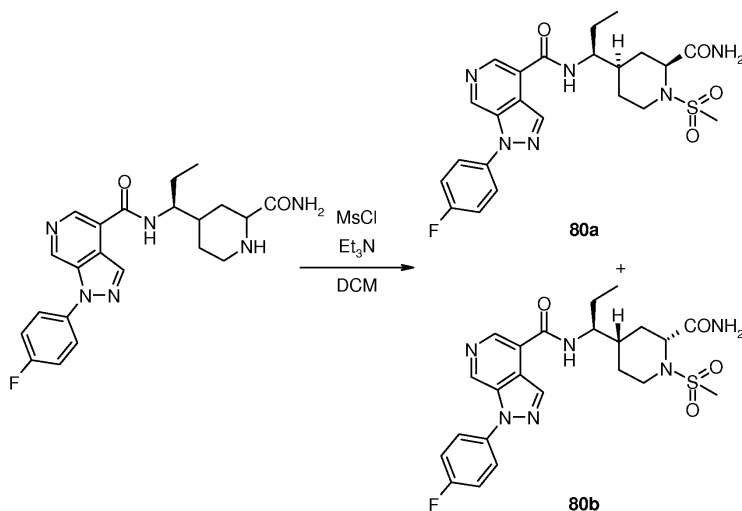
[0821] 메틸렌 클로라이드(25mL) 중의 [(S)-1-(2-카바모일-피페리딘-4-일)-프로필]-카바산 3급-부틸 에스테르(780mg, 2.73mmol)의 냉각된(0℃) 용액에 DIPEA(0.41mL, 2.9mmol)에 이어, 벤질클로로포르메이트(723μl, 4.1mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 디클로로메탄(200mL)으로 희석하고, 포화된 수성 염화암모늄, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 4-((S)-1-3급-부톡시카보닐아미노-프로필)-2-카바모일-피페리딘-1-카복실산 벤질 에스테르를 수득하였다.

[0822] 메틸렌 클로라이드(20mL) 중의 84% 4-((S)-1-3급-부톡시카보닐아미노-프로필)-2-카바모일-피페리딘-1-카복실산 벤질 에스테르(0.7g, 1.4mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(2mL)을 첨가하였다. 1시간 후, 반응물은 HPLC-MS로 모니터링하였다. 추가의 TFA(1mL)를 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 농축시켜 4-((S)-1-아미노-프로필)-2-카바모일-피페리딘-1-카복실산 벤질 에스테르를 수득하였다.

[0823] DMF(4mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산(360mg, 1.4mmol)의 현탁액에 DIPEA(487μl, 2.8mmol)를 첨가하였다. 10분 후, HATU(638mg, 1.68mmol)를 갈색 용액에 첨가하였다. 10분 후, DMF(4mL) 중의 4-((S)-1-아미노-프로필)-2-카바모일-피페리딘-1-카복실산 벤질 에스테르(0.45g, 1.4mmol)의 용액 및 DIPEA(244μl, 1.4mmol)를 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다. 18시간 후, 반응물을 EtOAc(200mL)로 희석시키고, NH<sub>4</sub>Cl(50mL), 물(50mL), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 DCM 중의 0-6% MeOH의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-카바모일-4-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피페리딘-1-카복실산 벤질 에스테르를 담갈색 폼으로서 수득하였다.

[0824] MeOH(10mL) 중의 2-카바모일-4-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피페리딘-1-카복실산 벤질 에스테르(340mg, 0.61mmol)의 용액을 질소하에 탄소상 10% 팔라듐(52mg, 0.05mmol)을 함유하는 플라스크에 첨가한 다음, 혼합물을 1기압의 수소하에 정치시켰다. 반응물은 HPLC-MS로 모니터링하여 50% 전환을 나타내었다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 반응물을 상기 조건에 추가로 5시간 동안 재적용하고, 이때 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, MeOH로 세정하고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질은 역상 HPLC(Sunfire PrepC18 OBD 5μm 30 x 150mm 칼럼, 0.1% TFA를 포함하는 물 중의 15-85% 아세토니트릴로 용출시킴)로 정제하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 진공하에 농축시키고, 수개 방울의 포화된 중탄산나트륨 용액으로 염기성으로 만들고, EtOAc로 추출시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0825] 실시예 80: 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-((2S,4R)-2-카바모일-1-메탄설포닐-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드(80a) 및 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-((2R,4S)-2-카바모일-1-메탄설포닐-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드(80b)의 합성



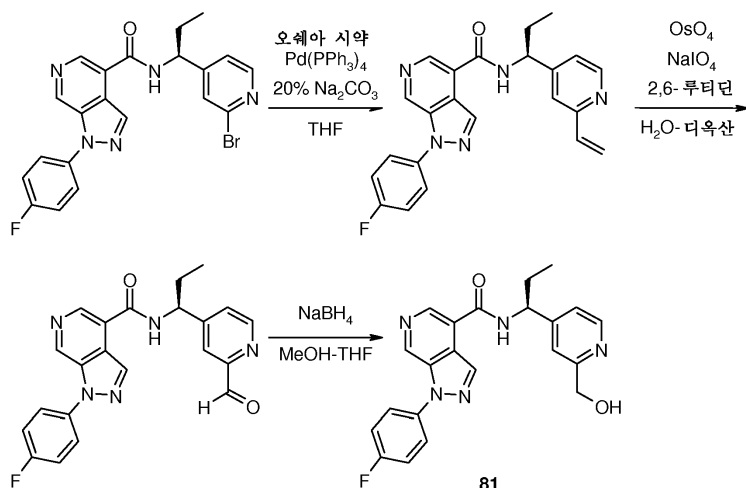
[0826]

[0827] 디클로로메탄(8mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-카바모일-피페리

딘-4-일)-프로필]-아미드(150mg, 0.35mmol) 및 트리에틸 아민(78.8 $\mu$ l, 0.57mmol)의 용액에 메탄설폰일 클로라이드(42.6 $\mu$ l, 0.53mmol)를 첨가하였다. 3시간 후, 반응물을 포화된 수성 염화암모늄(10mL)으로 급냉시키고, 디클로로메탄(2 x 30mL)으로 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 혼합물(2개의 주요 시스-이성체 및 2개의 소량 트랜스-이성체 함유)을 디클로로메탄 중의 0-5% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 피페리딘 환 상의 절대 입체중심은 시험적으로 할당하였다.

[0828]

실시예 81: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-하이드록시메틸-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(81)의 합성



[0829]

[0830]

THF(7mL) 및 20% 수성 탄산나트륨(2.5mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(1.1g, 2.42mmol), 비닐보란산 무수물 피리딘 착물(오셰아 시약(O'Shea's reagent))(582mg, 2.42mmol) 및 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0)(279mg, 0.24mmol)의 용액을 70℃에서 가온시켰다. 18시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(200mL)로 희석시키고, 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 100mL)으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 혼합물을 헥산 중의 70-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-비닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드를 수득하였다.

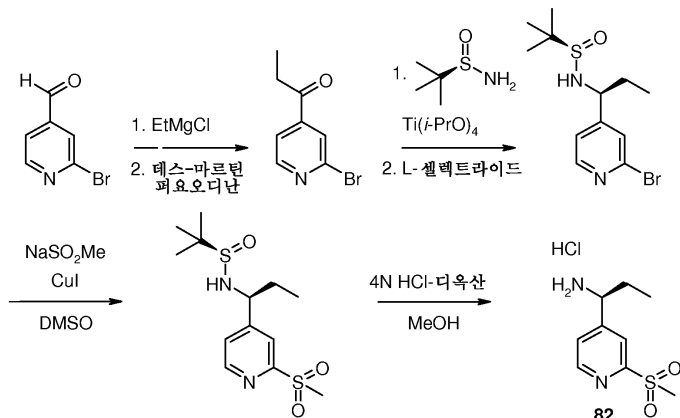
[0831]

디옥산(10mL) 및 물(3.3mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-비닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(200mg, 0.5mmol)의 용액을 2,6-루티딘(116 $\mu$ l, 1mmol), 3급-부탄올 중의 2.5% 사산화오스튬(125 $\mu$ l, 0.01mmol) 및 과요오드화나트륨(426mg, 2mmol)으로 처리하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 물(5mL) 및 EtOAc(20mL)로 희석시키고, 여과하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 혼합물을 헥산 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-포르밀-피리딘-4-일)-프로필]-아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0832]

THF(2mL) 및 메탄올(2mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-포르밀-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(95mg, 0.24mmol)의 냉각된(0℃) 용액에 수소화붕소나트륨(17.8mg, 0.47mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 1.5시간 후, 혼합물을 물(5mL)로 급냉시키고, EtOAc(20mL)로 추출시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 혼합물을 디클로로메탄 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0833] 실시예 82: (S)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필아민 하이드로클로라이드 염(82)의 합성



[0834]

[0835] THF(200mL) 중의 2-브로모-피리딘-4-카르발데히드(7.0g, 38mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 10분 동안 에테르 중의 에틸마그네슘 클로라이드의 2M 용액(23.5mL, 47.0mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 혼합물을 실온으로 1시간 동안 점차적으로 가온시켰다. 반응물을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl(100mL)을 서서히 첨가하여 급냉시키고, EtOAc(2 x 200mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 헥산 중의 20-40% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-프로판-1-올을 수득하였다.

[0836] 디클로로메탄(55mL) 중의 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-프로판-1-올(2.20g, 10.2mmol)의 용액에 테스-마르틴 피요오디난(5.6g, 13mmol)을 첨가하였다. 30시간 후, 포화된 수성 탄산나트륨(40mL)으로 희석시키고, 부분적으로 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 조 물질을 구조토를 통해 여과하고, EtOAc(100mL)로 세척하였다. 수성 층을 분리하고, EtOAc(40mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 포화된 수성 탄산나트륨(40mL) 및 염수(40mL)로 세척하였다. 물질을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-프로판-1-올을 투명한 오일을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0837] 또는, 중간체 케톤, 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-프로판-1-올은 시판되는 2-브로모-이소니코틴산으로부터 유도된 와인렙 아마이드로의 그리냐르 첨가를 통해 제조하였다.

[0838] 무수 디클로로메탄(50mL) 중의 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-프로판-1-올(8.9g, 42mmol), R-(+)-2-메틸프로판-2-설피나미드(6g, 50mmol) 및 티탄(IV) 이소프로폭시드(26g, 91mmol)의 용액을 18시간 동안 40℃로 가열하였다. 냉각시킨 후, 용액을 농축시키고, 잔사를 EtOAc(100mL)에 용해시켰다. 용액을 교반하고, 염수(100mL)를 서서히 첨가하였다. 15분 후, 혼합물을 구조토의 패드를 통해 여과하고, EtOAc(100mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 헥산 중의 0-50% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-프로판-2-설피산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-프로프-(E)-일리덴]-아미드를 수득하였다.

[0839] THF(280mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설피산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-프로프-(E)-일리덴]-아미드(6.0g, 19mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 THF 중의 L-선택트라이드의 1M 용액(37.8mL, 37.8mmol)을 적가하였다. 2.5시간 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl(100mL)로 급냉시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2 x 400mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 유상 고체를 수득하고, 이를 추가로 건조시켜 2-메틸-프로판-2-설피산 [(R)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-프로필]-아미드를 결정성 고체로서 제공하였다.

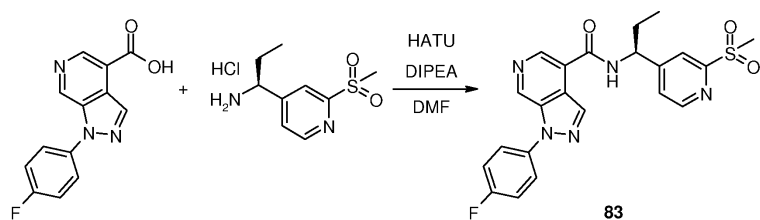
[0840] DMSO(240mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설피산 [(R)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(6.00g, 18.8mmol)의 용액에 나트륨 메탄설피네이트(6.77g, 56.4mmol) 및 요오드화구리(I)(10.7g, 56.4mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 130℃에서 45분 동안 가열하였다. 반응물을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl(90mL), 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(10mL) 및 EtOAc(150mL)로 희석시키고, 10분 동안 초음파처리하여 고체를 모두 용해시켰다. 상을 분리시키고, 유기 층을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl-포화된 NaHCO<sub>3</sub>의 9:1 혼합물(100mL)로 세척하였다. 합한 수성 상을 EtOAc(150mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-프로판-2-설피산 [(S)-1-

(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드를 투명한 농후한 오일로서 수득하였다.

[0841] 대안적으로, (1-(2-브로모-피리딘-4-일)-프로판-1-온은 상기 절차를 통해 상응하는 메틸 설폰으로 전환시켜 1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로판-1-온을 수득하였다. 1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로판-1-온을 실시예 82에 기재된 방법으로 표제 화합물로 전환시킬 수 있다.

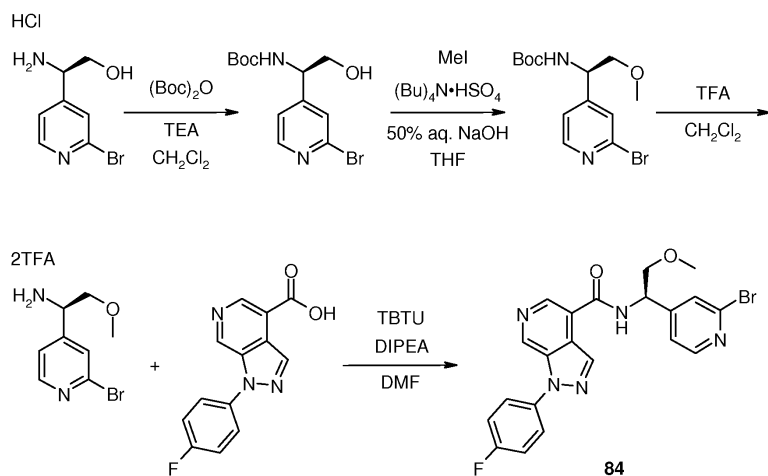
[0842] 메탄올(150mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설피산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(26g, 82mmol)의 용액에 디옥산 중의 4N HCl 용액(22.5mL, 89.8mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 용액을 원래 용적의 1/2로 농축시키고, 톨루엔(100mL)으로 희석시키고, 농축시켰다. 조 물질을 톨루엔(3 x 100mL)으로부터 공증발시키고, 진공하에 18시간 동안 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0843] 실시예 83: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(83)의 합성



[0844] DMF(20mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산(1.08g, 4.20mmol) 및 DIPEA(2.19mL, 12.6mmol)의 혼합물에 HATU(3.19g, 8.39mmol)를 첨가하였다. 30분 후, DCM(1mL) 중의 (S)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필아민 하이드로클로라이드 염(0.90g, 4.2mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물은 균질해졌다. 16시간 후, 혼합물을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>에 붓고, 디클로로메탄(3 x 100mL)으로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중의 0-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 2회 정제하여 황색 고체를 수득하였다. 고체를 최소량의 디클로로메탄에 용해시키고, 헥산으로 희석시키고, 디에틸 에테르로 여과 세척하여 수집하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0846] 실시예 84: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-2-메톡시-에틸]-아미드(84)의 합성



[0847]

[0848] 메틸렌 클로라이드(5mL) 중의 (R)-2-아미노-2-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄올 하이드로클로라이드 염(180mg, 0.710mmol)의 현탁액에 트리에틸아민(370μL, 2.13mmol) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(186mg, 0.852mmol)를 첨가하였다. 16시간 후, 혼합물을 메틸렌 클로라이드(20mL)로 희석시키고, 포화된 수성 염화암모늄(20mL), 포화된 수성 중탄산나트륨(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다.

다. 생성되는 잔사를 메틸렌 클로라이드 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 [(R)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-2-하이드록시-에틸]-카바산 3급-부틸 에스테르를 폼으로서 수득하였다. MS m/z 317.1 (M+), 319.0 (M+2).

[0849] THF(4.0mL) 중의 [(R)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-2-하이드록시-에틸]-카바산 3급-부틸 에스테르(180mg, 0.568mmol), 메틸 요오다이드(177 $\mu$ L, 2.84mmol) 및 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트(192mg, 0.568mmol)의 용액에 수산화나트륨의 50% 수용액(2.5mL)을 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석시키고, 에틸 에테르(3 x 50mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 0-30% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 [(R)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-2-메톡시-에틸]-카바산 3급-부틸 에스테르를 정치시 고화되는 오일로서 수득하였다.

[0850] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL) 중의 [(R)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-2-메톡시-에틸]-카바산 3급-부틸 에스테르(150mg, 0.453mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(872 $\mu$ L, 11.3mmol)을 첨가하였다. 14시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시켜 (R)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-2-메톡시-에틸아민 디트리플루오로아세트산 염을 수득하고, 이를 정제 없이 사용하였다. MS m/z 231.01 (M+), 232.99 (M+2).

[0851] DMF(4.0mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (110mg, 0.428mmol), (R)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-2-메톡시-에틸아민 디트리플루오로아세트산 염(205mg, 0.447mmol) 및 DIPEA(380 $\mu$ L, 2.14mmol)의 용액에 TBTU(172mg, 0.535mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(100mL)에 용해시키고, 2N 수산화나트륨(100mL), 포화된 수성 염화암모늄(2 x 100mL), 포화된 수성 중탄산나트륨(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 메틸렌 클로라이드 중의 0-4% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0852] 다음 화합물들을 상기한 커플링 공정을 사용하여 제조하였다:

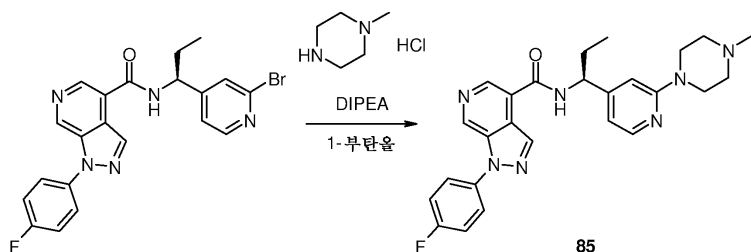
[0853] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-1-메틸-에틸]-아미드,

[0854] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-1-메틸-프로필]-아미드,

[0855] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-1-에틸-프로필]-아미드, 및

[0856] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드.

[0857] 실시예 85: 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드(85)



[0858]

[0859] 1-부탄올(1.5mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-브로모피리딘-4-일)-프로필]-아미드(0.05g, 0.11mmol), 1-메틸피페라진(33.1mg, 0.33mmol) 및 DIPEA(115 $\mu$ L, 0.66mmol)로 충전된 마이크로파 용기를 200°C에서 조사하였다. 4시간 후, 반응물을 냉각시키고, 증발 건조시키고, 잔사를 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0860] 다음 화합물들을 적합한 아민(0.33mmol)을 사용하여 실시예 85에 기재된 방법으로 제조하였다.

[0861] 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-메탄설포닐-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-



[1,2']비피리딘-4'-일)-프로필]-아미드,

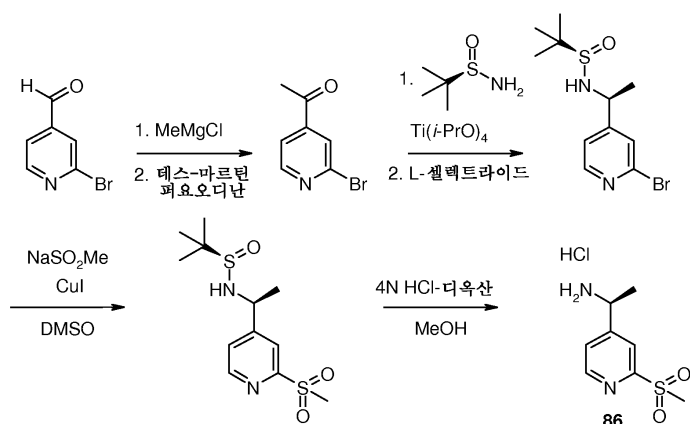
[0862] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(4,4-디플루오로-3,4,5,6-테트라하이드로-2*H*-[1,2']비피리딘-4'-일)-프로필]-아미드,

[0863] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 ((*S*)-1-{2-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-프로필)-아미드,

[0864] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*S*)-1-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드, 및

[0865] 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*S*)-1-[2-(1,1-디옥소-1λ<sup>6</sup>-티오모르폴린-4-일)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드.

[0866] 실시예 86: (*S*)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에틸아민 하이드로클로라이드(86)의 합성



[0867]

[0868] THF(100mL) 중의 2-브로모-피리딘-4-카복살데히드(10.0g, 53.8mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 THF 중의 메틸마그네슘 클로라이드의 3M 용액(18mL, 54mmol)을 10분 동안 첨가하였다. 1시간 후, 황색 용액을 3시간 동안 실온으로 점차적으로 가온시켰다. 반응물을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl(50mL)을 서서히 첨가하여 급냉시키고, EtOAc(2 x 200mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 헥산 중의 10-45% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄올을 수득하였다.

[0869] 디클로로메탄(200mL) 중의 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄올(27.5g, 132mmol)의 냉각된(빙수욕) 용액에 데스-마르틴 펄리오디난(56.0g, 132mmol)을 첨가하였다. 이어서, 냉욕을 제거하고, 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 2시간 후, 혼합물을 포화된 탄산나트륨(100mL)으로 희석시키고, 부분적으로 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 조 물질을 규조토를 통해 여과시키고, EtOAc(200mL)로 세척하였다. 수성 층을 분리하고, EtOAc(100mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 포화된 수성 탄산나트륨(100mL), 염수(100mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중의 5-30% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄올을 백색 침상으로서 수득하였다.

[0870] 대안적으로, 중간체 케톤 (1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄올)은 시판되는 2-브로모-이소니코틴산으로부터 유도된 와인렙 아미드로 그리냐르 첨가를 통해 접근할 수 있다.

[0871] 무수 디클로로메탄(10mL) 중의 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄올(8.0g, 40mmol), *R*-(+)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(5.8g, 48mmol) 및 티탄(IV) 이소프로폭시드(25.7mL, 87.8mmol)의 용액을 60℃에서 가열하였다. 18시간 후, 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(300mL)로 희석시키고, 염수(50mL)를 교반된 혼합물에 서서히 첨가하였다. 15분 후, 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, EtOAc(100mL)로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 헥산 중의 0-50% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-프로판-2-설펜산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에트-(E)-일리덴]-아미드를 수득하였다.

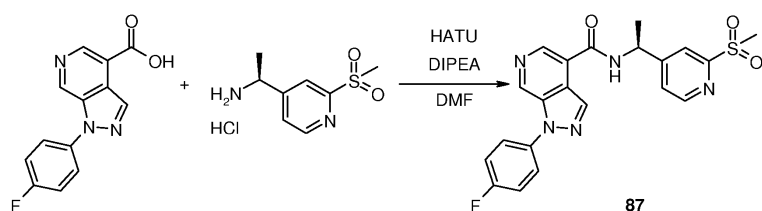
[0872] THF(280mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설펜산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에트-(*E*)-일리덴]-아미드(9.3g, 31mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 THF 중의 L-셀렉트라이드의 1M 용액(61.3mL, 61.3mmol)을 적가하였다. 2.5시간 후, 냉각된 혼합물을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl(100mL)로 급냉시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2 x 400mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 50-90% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-프로판-2-설펜산 [(*S*)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에틸]-아미드를 5%의 반대(opposite) 부분입체이성체를 함유하는 담황색 오일로서 수득하였다.

[0873] DMSO(120mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설펜산 [(*S*)-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에틸]-아미드(3.10g, 10.2mmol)(다른 부분입체이성체 5중량% 함유)의 용액에 나트륨 메탄설펜레이트(3.7g, 31mmol) 및 요오드화구리(I)(5.8g, 31mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 45분 동안 가온시켰다. 반응물을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl(90mL), 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(10mL) 및 EtOAc(150mL)로 희석시키고, 10분 동안 초음파처리하여 고체를 모두 용해시켰다. 수성 상을 분리하고, 유기 층을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>(10mL) 중의 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl(90mL)의 혼합물로 세척하였다. 합한 수성 층을 EtOAc(150mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중의 75-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-프로판-2-설펜산 [(*S*)-1-(2-메탄설펜-4-일)-에틸]-아미드를 단일 부분입체이성체로서 투명한 농후한 오일로서 수득하였다.

[0874] 대안적으로, (1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에탄온)은 상기한 절차를 통해 상응하는 메틸 설펜으로 전환하여 1-(2-메탄설펜-4-일)-에탄온을 수득할 수 있다. 1-(2-메탄설펜-4-일)-에탄온은 실시예 86에 기재된 방법으로 표제 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0875] 메탄올(160mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설펜산 [(*S*)-1-(2-메탄설펜-4-일)-에틸]-아미드(29.9g, 98.2mmol)의 용액에 디옥산 중의 4N HCl의 용액(25.8mL, 103mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 용액을 원래 용적의 1/2로 농축시키고, 톨루엔(100mL)으로 희석시키고, 농축시켰다. 조 물질을 톨루엔(3 x 100mL)으로 희석시키고, 진공하에 농축시키고, 진공하에 18시간 동안 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하여 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

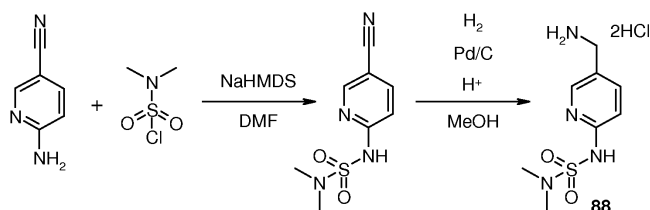
[0876] 실시예 87: 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-메탄설펜-4-일)-에틸]-아미드(87)의 합성



[0877]

[0878] DMF(200mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산(17.74g, 68.98mmol)의 현탁액에 DIPEA(30mL, 170mmol)에 이어, HATU(27.37g, 71.98mmol)를 첨가하였다. 5분 후, 담갈색 침전물이 형성되고, 추가의 DMF(50mL)를 첨가하여 교반을 보조하였다. 1.5시간 후, (*S*)-1-(2-메탄설펜-4-일)-에틸아민 하이드로클로라이드(14.20g, 59.99mmol)를 첨가한 다음, 추가의 DIPEA(10mL, 55mmol)를 첨가하였다. 18시간 후, 혼합물을 중탄산나트륨(25g)을 함유하는 물(1.5L)에 부었다. 고체를 여과 수집하고, 수성 탄산나트륨(1L), 물(1L)로 세척하고, 필터 케이크를 통해 진공을 적용하여 건조시켰다. 조 생성물을 디클로로메탄 중의 EtOAc(1:9, 이어서 2:8, 이어서 5:5, 이어서 100:0)로 용출시키는 실리카 겔의 패드를 통해 통과시켰다. 패드로부터의 물질을 농축시키고, 디에틸에테르로 연마하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0879] 실시예 88: 6-(디메틸아미노설포닐아미노)-피리딘-3-일메틸 아민 디하이드로클로라이드 염(88)의 합성

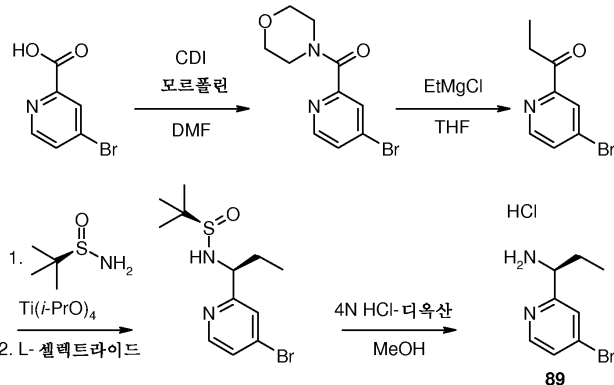


[0880]

[0881] DMF(40mL) 중의 6-아미노-니코티노니트릴(2.4g, 20.15mmol)의 용액에 THF 중의 NaHMDS의 1M 용액(22.0mL, 22.0mmol)에 이어, 설포모일 클로라이드(3.0mL, 27.9mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 1N 수성 수산화나트륨 및 에테르-헥산의 혼합물로 희석시켰다. 수성 층을 분리하였다. 유기 층을 1N 수성 수산화나트륨(2 x 30mL)으로 추출시켰다. 합한 수성 층을 에테르(3 x 30mL)로 세척하고, 1N 수성 HCl로 산성으로 만들고, 에틸 아세테이트(3 x 40mL)로 추출시켰다. 합한 유기 상을 염수(3 x 30mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 활성탄으로 처리하고, 규조토를 통해 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 고체를 실리카 겔 상에 흡착시키고, 헥산 중의 10-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여(화합물은 칼럼 상에서 침전되지만, 경시적으로 높은 에틸 아세테이트 농도에서 용해된다) 6-(디메틸아미노설포닐아미노)-3-시아노피리딘을 백색 고체로서 수득하였다.

[0882] 디옥산(1mL) 중의 MeOH(25mL) 및 4N HCl의 혼합물 중의 6-(디메틸아미노설포닐아미노)-3-시아노피리딘(250mg, 1.1mmol)의 용액을 연속 유동 수소화 장치(조건: 유속 1.0mL/분, 25°C, 1atm)를 사용하여 10% Pd/C 촉매 상에서 수소화하였다. 반응물은 TLC(에틸 아세테이트)로 모니터링하였다. 메탄올을 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0883] 실시예 89: (S)-1-(4-브로모-피리딘-2-일)-프로필아민 하이드로클로라이드 염(89)의 합성



[0884]

[0885] DMF(15mL) 중의 4-브로모-피리딘-2-카복실산(2.0g, 9.9mmol)의 용액에 CDI를 첨가하였다. 15분 후, 모르폴린(3.0mL, 34.4mmol)을 첨가하였다. 반응물은 HPLC-MS로 모니터링하여 목적하는 질량을 갖는 단일 피크를 나타내고, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(60mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(5 x 50mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(2 x 30mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 혼합물을 샘플을 부하하기 위해 디클로로메탄을 사용한 다음, 헥산 중의 10-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 칼럼을 통해 통과시켜 4-브로모-피리딘-2-일-모르폴린-4-일-메탄올을 수득하였다.

[0886] THF(30mL) 중의 4-브로모-피리딘-2-일-모르폴린-4-일-메탄올(1.5g, 5.53mmol)의 냉각된(-78°C) 용액에 THF 중의 에틸 마그네슘 클로라이드의 2M 용액(3.5mL, 7.0mmol)을 적가하였다. 반응물을 TLC(에틸 아세테이트-헥산 2:8)로 모니터링하였다. 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(40mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 50mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(2 x 30mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중의 5% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔의 패드를 통해 통과시켜 1-(4-브로모-피리딘-2-일)-프로판-1-올을 수득하였다.

[0887] 디클로로에탄(10mL) 중의 1-(4-브로모-피리딘-2-일)-프로판-1-올(1.0g, 4.67mmol), R-(+)-2-메틸프로판-2-설펜

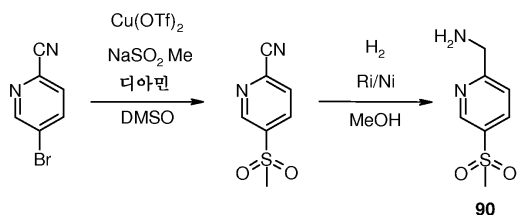


아미드(711mg, 5.87mmol) 및 티탄(IV) 이소프로폭시드(2mL, 6.8mmol)의 혼합물을 환류에서 가온시켰다. 1시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2일 동안 교반시켰다. 반응물을 TLC(에틸 아세테이트-헥산 2:8)로 모니터링하였다. 이어서, 혼합물을 디클로로메탄(50mL)으로 희석시키고, 물(2mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 규조토를 통해 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 에틸 아세테이트(1:99, 이어서 5:95)로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-프로판-2-설피산 [(S)-1-(4-브로모-피리딘-2-일)-프로필]-아미드를 수득하였다.

[0888] THF(25mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설피산 [(S)-1-(4-브로모-피리딘-2-일)-프로필]-아미드(985mg, 3.10mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 THF 중의 L-선택트라이드의 1M 용액(3.2mL, 3.2mmol)을 첨가하였다. 반응물을 TLC(에틸 아세테이트-에테르 3:7)로 모니터링하여 THF 중의 수소화붕소리튬을 사용한 2-메틸-프로판-2-설피산 [(S)-1-(4-브로모-피리딘-2-일)-프로필]-아미드의 환원으로 제조된 부분입체이성체의 혼합물과 비교시 단일 부분입체이성체를 나타내었다. 3시간 후, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(30mL)으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(3 x 25mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(3 x 30mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 디클로로메탄 중의 0-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 칼럼으로부터의 물질을 헥산으로부터 결정화하여 (S)-1-(4-브로모-피리딘-2-일)-프로필아민을 수득하였다.

[0889] 3N 수성 HCl 중의 (S)-1-(4-브로모-피리딘-2-일)-프로필아민(600mg, 1.88mmol)의 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물에 출발 물질이 사라졌음을 TLC(에틸 아세테이트-에테르 3:7)로 모니터링하였다. 이어서, 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 수용액(15mL)에 첨가하고, 에틸 아세테이트(5 x 15mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

[0890] 실시예 90: C-(5-메탄설폰닐-피리딘-2-일)-메틸아민(90)의 합성

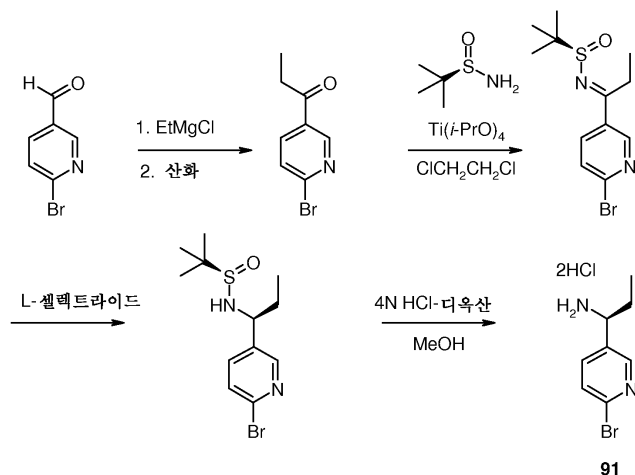


[0891]

[0892] 마이크로파 튜브에서, DMSO(10mL) 중의 5-브로모-피리딘-2-카보니트릴(500mg, 2.73mmol)의 용액에 85% 나트륨 메탄설포네이트(525mg, 4.37mmol)에 이어, 구리(II) 트리플레이트(990mg, 2.74mmol) 및 디메틸에틸렌 디아민(890μl, 8.36mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 반응기에서 115℃에서 가온시켰다. 30분 후, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(100mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 포화된 수성 염화암모늄(2 x 15mL), 염수(3 x 15mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 에테르로 연마하여 5-메탄설폰닐-피리딘-2-카보니트릴을 수득하였다.

[0893] 메탄올 중의 5-메탄설폰닐-피리딘-2-카보니트릴(120mg, 0.66mmol)의 용액을 연속 유동 수소화 장치(조건: 유속 1mL/분, 10bar, 25℃)를 사용하여 10% Pd/C 상에서 수소화하였다. 반응물은 HPLC-MS 및 TLC(에틸 아세테이트)로 모니터링하여 출발 물질이 사라졌음을 나타내었다. 혼합물을 진공하에 농축시킨 다음, 에테르-헥산으로 2회 희석시키고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다

[0894] 실시예 91: (S)-1-(6-브로모-피리딘-3-일)-프로필아민 디하이드로클로라이드 염(91)의 합성



[0895]

[0896] 에테르:톨루엔의 1:1 혼합물(400mL) 중의 6-브로모-피리딘-3-카르보알데히드(15.0g, 80.64mmol)의 냉각된 (빙욕) 용액에 THF 중의 에틸마그네슘 클로라이드의 2M 용액(40.0mL, 80.0mmol)을 15분 동안 첨가하였다. 반응물을 TLC(에틸 아세테이트-헥산 3:7)로 모니터링하였다. 4시간 후, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(300mL)으로 희석시키고, 유기 상을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 100mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층들을 염수(2 x 50mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 디클로로메탄-헥산(0-100%)으로 용출시키는 실리카 겔의 패드를 통해 통과시켰다. 패드로부터의 물질을 에틸 아세테이트-헥산(2:98, 이어서 4:96, 이어서 6:94, 이어서 8:92, 이어서 1:9, 이어서 12:88, 이어서 15:85)으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(6-브로모-피리딘-3-일)-프로판-1-올을 투명한 오일로서 수득하였다.

[0897] 6-브로모-피리딘-3-카르보알데히드를 상기 방법에 따라 프로필마그네슘 클로라이드와 반응시켜 다음 유사체를 수득하였다:

[0898] 1-(6-브로모-피리딘-3-일)-부탄-1-올.

[0899] THF(200mL) 중의 1-(6-브로모-피리딘-3-일)-프로판-1-올(12.9g, 59.93mmol)의 용액에 85% 활성화 MnO<sub>2</sub>(6.4g, 62.57mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응물을 TLC(에틸 아세테이트-헥산 4:6)로 모니터링하여 출발 물질 및 새로운 덜 극성 생성물을 나타내었다. 혼합물에 추가의 85% 활성화 MnO<sub>2</sub>(6.0g, 58.66mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2일 동안 교반하였다. 반응물을 TLC(에틸 아세테이트-헥산 3:7)로 모니터링하여 출발 물질이 여전히 존재함을 나타내었다. 혼합물을 6시간 동안 환류에서 가온시켰다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄으로 희석시키고, 데스-마틴 퍼요오디난(19g, 44.8mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 포화된 수성 탄산칼륨(200mL)으로 희석시키고, 농축시켰다. 생성되는 고체를 물로 여과 세척하여 수집하고, 필터 케이크를 통해 진공을 적용하여 건조시켰다. 이어서, 고체를 디클로로메탄에 현탁시키고, 여과하고, 여액을 에테르로 용출시키는 실리카 겔의 패드를 통해 통과시켜 1-(6-브로모-피리딘-3-일)-프로판-1-올을 백색 고체로서 수득하였다.

[0900] 상기 방법에 따라 (1-(6-브로모-피리딘-3-일)-부탄-1-올을 반응시켜 다음 유사체를 수득하였다:

[0901] 1-(6-브로모-피리딘-3-일)-부탄-1-올.

[0902] 디클로로에탄(65mL) 중의 1-(6-브로모-피리딘-3-일)-프로판-1-올(11.8g, 55.12mmol), R-(+)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(8.0g, 66.01mmol) 및 티탄(IV) 이소프로폭시드(18.0mL, 61.43mmol)의 혼합물을 환류에서 가온시켰다. 반응물을 TLC(에틸 아세테이트-헥산 2:8)로 모니터링하였다. 2일 후, 혼합물을 디클로로메탄(600mL)으로 희석시키고, 물(15mL)을 첨가하였다. 10분 교반한 후, 혼합물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 규조토를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 헥산 중의 0-40% 에틸 아세테이트의 구배에 이어, 디클로로메탄 중의 0-40% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-프로판-2-설펜산 [1-(6-브로모-피리딘-3-일)-프로프-(E)-일리텐]-아미드를 수득하였다.

[0903] 상기 방법에 따라 1-(6-브로모-피리딘-3-일)-부탄-1-올을 반응시켜 유사한 유사체를 수득하였다:

[0904] 2-메틸-프로판-2-설피산 [1-(6-브로모-피리딘-3-일)-부트-(E)-일리덴]-아미드.

[0905] THF(150mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설피산 [1-(6-브로모-피리딘-3-일)-프로프-(E)-일리덴]-아미드(10.4g, 32.78mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 THF 중의 L-선택트라이드의 1M 용액(33.0mL, 33.0mmol)을 첨가하였다. 반응물을 TLC(에틸 아세테이트-에테르 3:7)로 모니터링하여 단일 부분입체이성체를 나타내었다(THF 중의 수소화붕소리튬을 사용한 2-메틸-프로판-2-설피산 [1-(6-브로모-피리딘-3-일)-프로프-(E)-일리덴]-아미드의 환원으로 제조된 부분입체이성체의 혼합물과 비교할 경우). 6시간 후, 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(100mL)으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 포화된 수성 염화암모늄(2 x 50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 에테르-디클로로메탄(0:100, 이어서 5:95, 이어서 1:9, 이어서 2:8)으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 크로마토그래피로부터의 물질을 에테르로 연마하여 두 생성물 물질로 수득하고, 이는 <sup>1</sup>H NMR에 의해 단일 부분입체이성체와 일치하지만, 불순물이 TLC(에틸 아세테이트-에테르 3:7)에 의해 존재한다. 이 물질 및 여액은 에틸 아세테이트-디클로로메탄(0:100, 이어서 4:96, 이어서 8:98, 이어서 12:88, 이어서 2:8, 이어서 3:7, 이어서 4:6)을 사용하여 개별적으로 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 두 정제로부터 수득된 물질을 합하고, 디클로로메탄-헥산-에테르로부터 결정화하여 3개 생성물 2-메틸-프로판-2-설피산 [(S)-1-(6-브로모-피리딘-3-일)-프로필]-아미드를 수득하였다.

[0906] 상기한 방법에 따라 2-메틸-프로판-2-설피산 [1-(6-브로모-피리딘-3-일)-부트-(E)-일리덴]-아미드를 반응시켜 다음 유사체를 수득하였다:

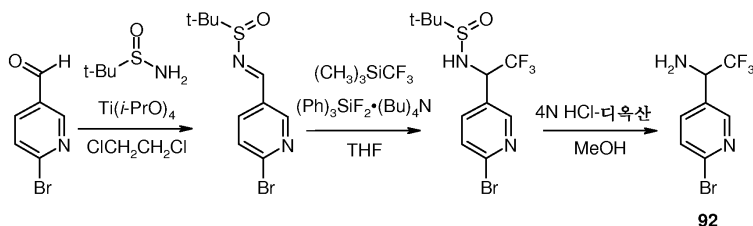
[0907] 2-메틸-프로판-2-설피산 [(S)-1-(6-브로모-피리딘-3-일)-부틸]-아미드.

[0908] 메탄올(25mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설피산 [(S)-1-(6-브로모-피리딘-3-일)-프로필]-아미드(5.35g, 16.76mmol)의 혼합물에 디옥산 중의 4N HCl의 용액(10mL, 40.0mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 TLC(에틸 아세테이트-헥산 3:7)로 모니터링하였다. 2시간 후, 혼합물을 농축시켜 거의 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르로 희석시키고, 여과 수집하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0909] 상기한 방법에 따라 2-메틸-프로판-2-설피산 [(S)-1-(6-브로모-피리딘-3-일)-부틸]-아미드를 반응시켜 다음 유사체를 수득하였다:

[0910] (S)-1-(6-브로모-피리딘-3-일)-부틸아민.

[0911] 실시예 92: 1-(6-브로모-피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로-에틸아민(92)의 합성



[0912]

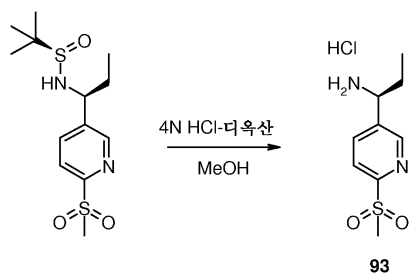
[0913] 디클로로에탄(10mL) 중의 6-브로모-피리딘-3-카브알데히드(1.0g, 5.38mmol), 2-메틸프로판-2-설피아미드(715mg, 5.90mmol) 및 티탄(IV) 이소프로폭시드(2.5mL, 8.53mmol)의 혼합물을 마이크로파로 110℃에서 15분 동안 가온시켰다. 반응물을 TLC(에틸 아세테이트-헥산 2:8)로 모니터링하였다. 혼합물을 디클로로메탄(100mL)으로 희석시키고, 물(5mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 조 물질을 헥산 중의 0-20% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-프로판-2-설피산 1-(6-브로모-피리딘-3-일)-메트-(E)-일리덴아미드를 수득하였다.

[0914] THF(20mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설피산 1-(6-브로모-피리딘-3-일)-메트-(E)-일리덴아미드(1.25g, 4.32mmol) 및 테트라부틸암모늄 트리페닐디플루오로실릴레이트(2.6g, 4.82mmol)의 냉각된(-20℃) 용액에 THF(10mL) 중의 트리메틸(트리플루오로메틸)실란(1g, 7.0mmol)의 용액을 수회 분획으로 첨가하였다. 30분 후, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 반응물을 TLC(에틸 아세테이트-헥산 2:8)로 모니터링하였다. 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(30mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 25mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(2 x 20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 잔사를 헥산 중의 0-20% 에틸 아세테이트의 구배

로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 칼럼으로부터의 물질을 에테르-헥산으로 연마하여 2-메틸-프로판-2-설피산 [1-(6-브로모-피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-아미드를 수득하였다.

[0915] 메탄올(15mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설피산 [1-(6-브로모-피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-아미드 (1.17g, 3.26mmol)의 용액에 디옥산 중의 4N HCl 용액(2mL, 8.0mmol)을 첨가하였다. 반응물을 TLC(에틸 아세테이트-헥산 3:7)로 모니터링하였다. 혼합물을 포화된 수성 탄산칼륨으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 25mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수(3 x 15mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트-헥산(1:9, 이어서 2:8)으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득하였다.

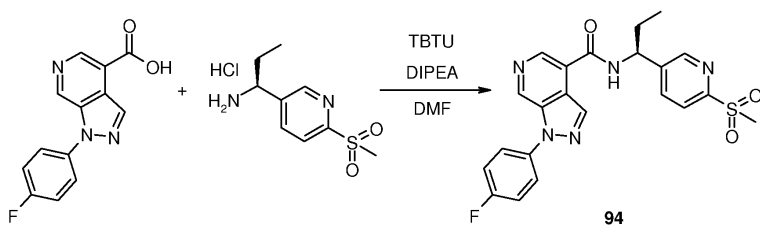
[0916] 실시예 93: (S)-1-(6-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-프로필아민 하이드로클로라이드(93)의 합성



[0917]

[0918] 메탄올(500mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설피산 [(S)-1-(6-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드(50.0g, 157.0mmol)의 용액에 디옥산 중의 4N HCl 용액(40.0mL, 160.0mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 농축시켜 거의 건조시키고(약 40mL), 생성되는 혼합물을 에테르(500mL)로 희석시켜 표제 화합물을 수득하였다.

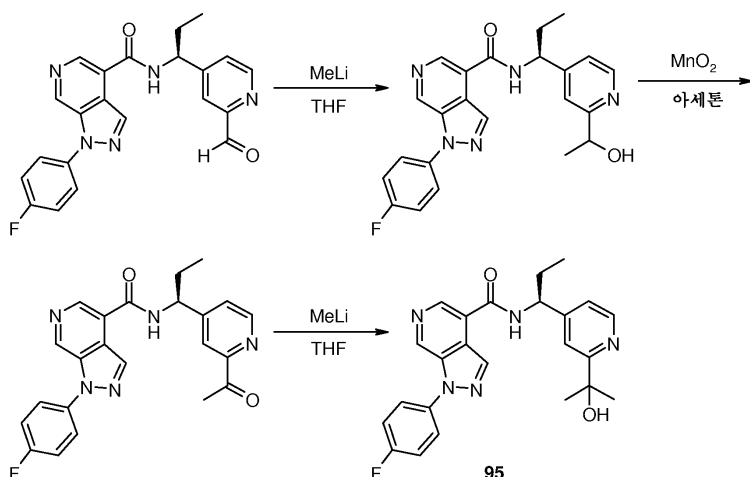
[0919] 실시예 94: 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드(94)의 합성



[0920]

[0921] DMF(400mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산(37.8g, 146.9mmol)의 현탁액에 DIPEA(50mL, 287.0mmol)에 이어, TBTU(49.5g, 154.1mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하여 침전물을 형성하였다. 혼합물에 (S)-1-(6-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-프로필아민 하이드로클로라이드(32.0g, 127.6mmol)에 이어, DIPEA(30mL, 172.2mmol)를 수득하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 중탄산나트륨(50g)을 첨가하면서 물(2.5L)에 부었다. 고체를 수성 탄산나트륨(2L)에 이어 물(3L)로 여과 세척하여 수집하였다. 고체를 필터 케이크를 통해 진공을 적용하여 건조시켰다. 조 물질을 디클로로메탄에 용해시키고, 에틸 아세테이트-디클로로메탄(1:9, 이어서 2:8, 이어서 100:0)을 사용하는 실리카 겔의 패드(2000mL 편벨)를 통해 통과시켰다. 패드로부터의 물질을 에테르로 연마하고, 고체를 여과 수집하였다. 이어서, 고체를 뜨거운 아세토니트릴(1L)에 용해시키고, 물(1L)로 희석시켰다. 생성물은 밤새 냉각하여 담황색 용액으로부터 결정화되었다. 고체를 아세토니트릴-물의 1:1 혼합물로 여과 세척하여 수집한 다음, 필터 케이크를 통해 4시간 동안 및 이어서 약 11시간 동안 하우스(house) 진공하에 90℃에서 진공을 적용하여 건조시켜(일정 중량까지) 표제 화합물을 결정성 고체로서 수득하였다.

[0922] 실시예 95: 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드(95)의 합성



[0923]

[0924]

무수 THF(8mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-포르밀-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(368mg, 0.91mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 디에틸 에테르 중의 1.6N 메틸 리튬(2.28mL, 3.65mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 서서히 가온시켰다. 3.5시간 후, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시킨 후, 포화된 수성 염화암모늄으로 급냉시키고, EtOAc(4 x 60mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*S*)-1-[2-(1-하이드록시-에틸)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드를 담황색 폼으로서 수득하였다.

[0925]

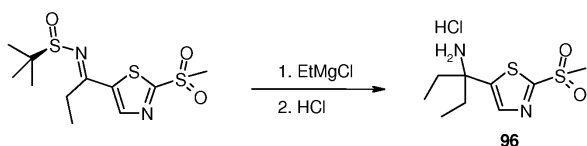
아세톤(4mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 {(*S*)-1-[2-(1-하이드록시-에틸)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드(71mg, 0.17mmol)의 용액에 MnO<sub>2</sub>(147mg, 1.69mmol)를 첨가하였다. 18시간 후, 반응물은 HPLC-MS로 모니터링하여 생성물 대 출발 물질의 1:3 혼합물을 나타내었다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 아세톤(200mL)으로 세정하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 아세톤(200mL)으로 희석시키고, MnO<sub>2</sub>(147mg, 1.69mmol)를 첨가하였다. 5시간 후, 반응물을 규조토를 통해 여과시키고, 아세톤으로 세정하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중의 10-100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-아세틸-피리딘-4-일)-프로필]-아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0926]

무수 THF(2mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-4-카복실산 [(*S*)-1-(2-아세틸-피리딘-4-일)-프로필]-아미드(32mg, 0.08mmol)의 냉각된(-78℃) 용액에 디에틸 에테르 중의 1.6N 메틸 리튬의 용액(0.29mL, 0.46mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시켰다. 18시간 후, 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 포화된 수성 염화암모늄으로 급냉시키고, EtOAc(4 x 60mL)로 추출시켰다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 0.1% TFA를 갖는 물 중의 15-65% 아세토니트릴의 구배를 사용하는 역상 HPLC(Sunfire PrepC18 OBD 5μm 30 x 150mm 칼럼)로 정제하였다. 크로마토그래피로부터의 분획을 농축시키고, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 염기성으로 만들고, EtOAc로 추출시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 고체를 EtOAc-헥산으로 연마하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0927]

실시예 96: 1-에틸-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로필아민 하이드로클로라이드(96)의 합성



[0928]

[0929]

THF(5mL) 중의 2-메틸-프로판-2-설폰산 [1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로프-(*Z*)-일리덴]-아미드(100mg, 0.3mmol)의 냉각된(0℃) 용액에 디에틸 에테르 중의 2M 에틸마그네슘 클로라이드의 용액(0.19mL, 0.38mmol)을



첨가하였다. 2.5시간 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄(10mL)으로 급냉시키고, EtOAc(2 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 중의 0-10% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 오일을 수득하였다. 오일을 메탄올(5mL)에 용해시키고, 디옥산 중의 4N HCl 용액(0.5mL, 2mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 용액을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0930] 다음 화합물들을 실시예 96에 기재된 방법에 따라 제조하였다:

[0931] 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-1-메틸-에틸아민은 그리냐르 시약으로서 메틸 마그네슘 브로마이드를, 용매로서 톨루엔을 사용하여 2-메틸-프로판-2-설펜산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에트-(E)-일리텐]-아미드로부터 제조하고;

[0932] 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-1-메틸-프로필아민은 용매로서 톨루엔을 사용하여 2-메틸-프로판-2-설펜산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-에트-(E)-일리텐]-아미드로부터 제조하고;

[0933] 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-1-에틸-프로필아민은 용매로서 톨루엔을 사용하여 2-메틸-프로판-2-설펜산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-프로프-(E)-일리텐]-아미드로부터 제조하였다.

[0934] 생물학적 성질의 평가

[0935] 화합물을 CCR1 형질감염된 세포 중의 칼슘 유동을 측정하는 기능적 세포성 검정에서 CCR1 및 MIP-1 $\alpha$ 의 상호작용을 차단하는 능력에 대해 평가하였다.

[0936] 방법 A: 케미콘 코포레이션(Chemicon Corporation)으로부터 구입한, 재조합 CCR1 및 G- $\alpha$ -16을 안정하게 발현하는 비점착성 세포(HTS005C)를 10% 열 불활성화 FBS, 0.4mg/mL 제네티신 및 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640 배지(Mediatech 10-080-CM)에서 성장시켰다. 검정일에, 세포를 비이커로 옮기고, 실온에서 1시간 동안 0.8E6 세포/mL에서 프로베네시드(Invitrogen F36205)를 갖는 Fluo-4 NW 칼슘 검정 키트를 사용하여 벌크로 염료 적하하였다. 1시간 후, 이들을 384-웰 조직 배양액-처리된 플레이트 중에서 20,000 세포/웰의 밀도에서 접종하였다. 적합하게 희석된 시험 화합물을 웰에 첨가하여 상부 농도 3,000nM(총 10회 용량으로 4배 희석함)을 달성한다. DMSO의 최종 농도는 1%이다. 완충제는 pH 7.4에서 20mM HEPES를 갖는 HBSS(Invitrogen 14025)이다. 세포를 1시간 동안 실온에서 암실에서 항온배양하였다. 플레이트를 FLIPR TETRA로 옮기고, 여기서, 1% BSA 중의 MIP-1 $\alpha$ 를 EC80 최종 농도에서 첨가하였다. 화합물 대신 묽은 DMSO를 함유하는 웰 +/- MIP-1 $\alpha$ 는 대조군으로 작용한다. 세포내 칼슘 유동은 470/495nm에서 여기 및 515/575nm에서 방출을 사용하여 FLIPR TETRA 상에서 기록하였다. 데이터는 활동 베이스 소프트웨어(Activity Base software)를 사용하여 분석하였다.

[0937] 방법 B: 케미콘 코포레이션으로부터 구입한, 재조합 CCR1 및 G- $\alpha$ -16을 안정하게 발현하는 비점착성 세포(HTS005C)를 10% FBS, 0.4mg/mL 제네티신 및 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640 배지(Mediatech 10-080-CM)에서 성장시켰다. 검정일에, 세포에 실온에서 1시간 동안 8E5 세포/mL에서 프로베네시드(Invitrogen P346400)를 갖는 칼슘 4 염료(Molecular Devices R7448)를 부하시켰다. 1시간 후, 이들을 384-웰 조직 배양액-처리된 플레이트 중에서 20,000 세포/웰의 밀도에서 접종하였다. 적합하게 희석된 시험 화합물을 웰에 첨가하여 최고 농도 3,000nM(총 10회 용량으로 4배 희석함)을 달성한다. DMSO의 최종 농도는 1%이다. 완충제는 pH 7.4에서 20mM HEPES를 갖는 HBSS(Invitrogen 14025)이다. 세포를 37°C에서 30분에 이어, 실온에서 30분 동안 항온배양하였다. 플레이트를 HAMAMATSU FDSS6000으로 옮기고, 여기서, 1% BSA 중의 MIP-1 $\alpha$ 를 EC80 최종 농도에서 첨가하였다. 모든 플레이트는 염료 부하 시작 4시간 이내에 판독해야 한다. 화합물 대신 희석된 DMSO를 함유하는 웰 +/- MIP-1 $\alpha$ 는 대조군으로 작용한다. 데이터는 활동 베이스 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[0938] 일반적으로, 상기 검정 중의 하나 또는 둘 다에서 화합물의 바람직한 효능 범위(IC<sub>50</sub>)는 0.1nM 내지 3 $\mu$ M이고, 가장 바람직한 효능 범위는 0.1nM 내지 50nM이다. 두 검정으로부터의 결과는 선택된 화합물에 대해 제시된 바와 필적할 만하다.

[0939] 본 발명의 대표적인 화합물은 상기 검정 변형 중의 하나 또는 둘 다로 시험되고, CCR1 길항제로서의 활성을 나타내고, 이는 본 발명의 다른 양태를 나타낸다.

[0940] 표 II

명칭	방법 A IC <sub>50</sub> (nM)	방법 B IC <sub>50</sub> (nM)
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 3-트리플루오로메틸-벤질아미드	1	
1-(4-플루오로페닐)-6-옥시-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 3-트리플루오로메틸-벤질아미드	6	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (6-메탄설폰닐-피리딘-3-일메틸)-아미드	26	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 3-메탄설폰닐-벤질아미드	7	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 2-클로로-4-메틸설파모일-벤질아미드	0.2	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-메틸설파모일-벤질아미드	1	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-메탄설폰닐-벤질아미드	14	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(이소프로필설파모일-메틸)-벤질아미드	3	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (6-메탄설폰닐아미노-피리딘-3-일메틸)-아미드	25	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (6-에탄설폰닐-피리딘-3-일메틸)-아미드	31	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (5-브로모피리딘-3-일메틸)-아미드	13	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(피페리딘-1-설폰닐메틸)-벤질아미드	6	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(모르폴린-4-설폰닐메틸)-벤질아미드	20	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-사이클로헥실설파모일메틸-벤질아미드	11	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-설폰닐메틸)-벤질아미드	39	

[0941]

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-설폰닐)-벤질아미드	1	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(모르폴린-4-설폰닐)-벤질아미드	2	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3,5-디클로로-벤질아미드	7	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-[(2-하이드록시-에틸)-메틸-설파모일]-벤질아미드	1	
[4-({[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-메틸)-벤젠설폰닐아미노]-아세트산 메틸 에스테르	3	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메톡시-피리딘-4-일메틸)-아미드	2	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-브로모피리딘-4-일메틸)-아미드	2	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설폰닐-피리딘-4-일메틸)-아미드	7	5
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-에탄설폰닐-피리딘-4-일메틸)-아미드	19	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-사이클로프로판설폰닐-피리딘-4-일메틸)-아미드	41	
아세트산 2-{{[4-({[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노}-메틸)-벤젠설폰닐]-메틸-아미노}-에틸 에스테르	2	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(카바모일메틸-설파모일)-벤질아미드	22	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-[메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-설파모일]-벤질아미드	5	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(메탄설폰닐-메틸-아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미드	5	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(디메틸아미노-설폰닐아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미드	24	



1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(2-하이드록시-에틸설파모일)-벤질아미드	1	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(3-옥소-피페라진-1-설포닐)-벤질아미드	3	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미드	3	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3-메탄설포닐-5-트리플루오로메틸-벤질아미드	1	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {6-[(2-디메틸아미노-에틸)-메탄설포닐-아미노]-피리딘-3-일메틸}-아미드	22	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(2-메톡시-에틸설파모일)-피리딘-3-일메틸]-아미드	9	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(테트라하이드로피란-4-일설파모일)-피리딘-3-일메틸]-아미드	17	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-{[메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-설파모일]-메틸}-벤질아미드	33	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-디메틸설파모일-피리딘-3-일메틸)-아미드	1	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {6-[메탄설포닐-(2-메톡시-에틸)-아미노]-피리딘-3-일메틸}-아미드	1	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(디메틸아미노-설포닐메틸아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미드	1	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-설파모일-피리딘-4-일메틸)-아미드	13	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-설포닐)-벤질아미드	3	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(메틸-피페리딘-4-일-설파모일)-벤질아미드	2	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(4-아미노-피페리딘-1-설포닐)-벤질아미드	0.3	

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-메탄설폰닐-피리딘-2-일메틸)-아미드	39	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(2-하이드록시-1-메틸-에틸설파모일)-벤질아미드	2	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-메탄설폰닐-2-메톡시-벤질아미드	10	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-메탄설폰닐-3-메톡시-벤질아미드	4	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [6-(모르폴린-4-설폰닐)-피리딘-3-일메틸]-아미드	18	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(4-메톡시-피페리딘-1-설폰닐)-벤질아미드	0.7	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(6-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	0.8	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(3-하이드록시-피롤리딘-1-설폰닐)-벤질아미드	0.9	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(4-하이드록시-피페리딘-1-설폰닐)-벤질아미드	2	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3-하이드록시-4-메탄설폰닐-벤질아미드	24	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-[메틸-(테트라하이드로피란-4-일)-설파모일]-벤질아미드	2	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-(2-하이드록시-프로필설파모일)-벤질아미드	2	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-메탄설폰닐아미노-벤질아미드	7	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 3-메톡시-4-메틸설파모일-벤질아미드	3	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모피리딘-4-일)-부틸]-아미드	0.4	

1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [6-(1,1-디옥소-1λ6-퍼하이드로-1,2-티아진-2-일)-피리딘-3-일메틸]-아미드	9	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-메톡시-3-메틸설파모일-벤질아미드	12	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드	0.3	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(2-에탄설폰닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드	0.8	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 3-플루오로-4-메틸설파모일-벤질아미드	1	
1-(4-클로로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (6-메탄설폰닐-피리딘-3-일메틸)-아미드	34	
1-(4-클로로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {6-[메탄설폰닐-(2-메톡시-에틸)-아미노]-피리딘-3-일메틸}-아미드	5	
1-(4-클로로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(6-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	1	
1-(4-클로로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(3-하이드록시-피롤리딘-1-설폰)-벤질아미드	2	
1-(4-클로로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 3-메탄설폰닐-벤질아미드	7	
1-(4-클로로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [6-(모르폴린-4-설폰)-피리딘-3-일메틸]-아미드	3	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(5-브로모피리딘-3-일)-부틸]-아미드	0.4	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(5-브로모피리딘-3-일)-프로필]-아미드	0.2	
1-(4-클로로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모피리딘-4-일)-부틸]-아미드	2	
1-(4-클로로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드	0.4	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-( <i>R</i> )-2-하이드록시-1-메틸-에틸설파모일)-벤질아미드	2	

1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(( <i>S</i> )-2-하이드록시-1-메틸-에틸설파모일)-벤질아미드	2	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸설파모일)-벤질아미드	0.9	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(5-메탄설포닐-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	0.6	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(6-메탄설포닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	3	
3-[5-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카보닐]-아미노)-부틸)-피리딘-3-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르	3	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(5-메탄설포닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	0.5	0.2
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(5-메틸설파모일-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	0.5	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(5-설파모일-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	0.4	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모피리딘-4-일)-프로필]-아미드	0.4	
1-(4-클로로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(5-브로모피리딘-3-일)-에틸]-아미드	2	
1-(4-클로로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(5-브로모피리딘-3-일)-프로필]-아미드	0.6	
1-(4-클로로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(5-메탄설포닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드	4	
1-(4-클로로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(5-메탄설포닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	0.4	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(5-브로모피리딘-3-일)-에틸]-아미드	1	
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(6-메탄설포닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드	9	

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(6-브로모피리딘-3-일)-에틸]-아미드	30	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드	3	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	0.2	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(2-브로모피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드	17	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(R)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드	1	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-에틸]-아미드	5	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-브로모피리딘-3-일)-부틸]-아미드	0.2	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-메탄설폰닐-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	0.3	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-피리딘-3-일-부틸)-아미드	5	
3-[5-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-부틸)-피리딘-3-설폰닐]-프로피온산 메틸 에스테르	2	
3-[5-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-부틸)-피리딘-3-설폰닐]-프로피온산	17	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-메탄설폰닐-피리딘-2-일)-에틸]-아미드	6	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드	0.2	0.1
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모피리딘-4-일)-에틸]-아미드	1	
5-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-부틸)-피리딘-3-설폰산	4	

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-메틸설파모일-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	0.2	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-설파모일-피리딘-3-일)-부틸]-아미드	0.3	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-브로모피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드	0.3	
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-메탄설포닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드	9	3
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-에탄설포닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드	0.4	0.3
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-설파모일-피리딘-3-일)-에틸]-아미드	2	0.9
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드	2	1
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-((R)-2-하이드록시-프로필설파모일)-벤질아미드	2	1
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 4-((S)-2-하이드록시-프로필설파모일)-벤질아미드	1	0.8
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-피리딘-3-일-프로필)-아미드	15	8
3-[5-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피리딘-3-설포닐]-프로피온산	35	14
3-[5-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피리딘-3-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르		6.3
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-에탄설포닐-피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드	0.6	0.4
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-피리딘-4-일-부트-3-에닐)-아미드		32
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-에탄설포닐-피리딘-4-일)-부틸]-		0.1

아미드		
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-설파모일-피리딘-3-일)-프로필]-아미드		0.3
3-[6-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-에틸)-피리딘-2-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르		35
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-메탄설포닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드		1
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-에탄설포닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드		4
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		0.2
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-에탄설포닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		0.2
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-설파모일-피리딘-2-일)-에틸]-아미드		15
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-클로로피리딘-4-일)-프로필]-아미드		0.2
3-[4-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피리딘-2-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르		1
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-브로모피리딘-4-일)-에틸]-아미드		0.4
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설포닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드		0.9
3-[4-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-에틸)-피리딘-2-설포닐]-프로피온산 메틸 에스테르		37
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-메탄설포닐-피리딘-3-일)-부틸]-아미드		0.4

1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-시아노-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		0.3
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(3-브로모-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드		7
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-카바모일-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		1
4-(( <i>S</i> )-1-([1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피리딘-2-카복실산		12
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>R</i> )-1-(3-브로모-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드		0.2
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>R</i> )-1-(3-메탄설폰닐-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드		0.2
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(3-메탄설폰닐-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드		6
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(6-에탄설폰닐-피리딘-3-일)-프로필]-아미드		0.3
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>R</i> )-1-(3-브로모-4-메톡시-페닐)-부틸]-아미드		0.3
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>R</i> )-1-(3-메탄설폰닐-4-메톡시-페닐)-부틸]-아미드		0.2
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(6-에탄설폰닐-피리딘-2-일)-에틸]-아미드		14
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>R</i> )-1-(4-하이드록시-3-메탄설폰닐-페닐)-부틸]-아미드		0.2
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-설파모일-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		0.4
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 4-(2-하이드록시-2-메틸-프로필설파모일)-벤질아미드		1



1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-메틸-피리딘-2-설폰닐]-아세트산 에틸 에스테르		4
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메틸아미노-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		4
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-에탄설폰닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드		2
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-설파모일-피리딘-4-일)-에틸]-아미드		3
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-[2-(아세틸-메틸-아미노)-피리딘-4-일]-프로필]-아미드		5
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-[2-(3-하이드록시-프로판-1-설폰닐)-피리딘-4-일]-에틸]-아미드		38
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-에탄설폰닐-피리딘-3-일)-에틸]-아미드		6
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(3-클로로페닐)-프로필]-아미드		0.4
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(3-메탄설폰닐-페닐)-프로필]-아미드		0.3
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(3-클로로페닐)-에틸]-아미드		5
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-에탄설폰닐-피리딘-2-일)-프로필]-아미드		0.5
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-브로모피리딘-2-일)-프로필]-아미드		0.2
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(3-메탄설폰닐-페닐)-에틸]-아미드		1
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-메탄설폰닐-피리딘-2-일)-프로필]-아미드		0.2
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-피리딘-2-일-프로필]-아미드		23

3-[6-((S)-1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피리딘-2-설폰닐]-프로피온산 메틸 에스테르		3
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-메탄설폰닐-피리딘-2-일)-프로필]-아미드		0.8
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-설파모일-피리딘-2-일)-프로필]-아미드		0.3
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메틸-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		0.9
3-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피페리딘-1-카복실산 3-부틸 에스테르		26
4-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-피페리딘-1-카복실산 3-부틸 에스테르		4
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-피리딘-4-일-프로필)-아미드		6
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메틸설파닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		0.2
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-브로모-티오펜-2-일)-프로필]-아미드		0.6
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(6-메탄설폰닐-1-옥시-피리딘-3-일)-프로필]-아미드		9
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-하이드록시-3-메탄설폰닐-페닐)-프로필]-아미드		0.2
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-사이클로프로필설파모일-피리딘-3-일)-프로필]-아미드		0.2
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(1-메탄설폰닐-피페리딘-3-일)-프로필]-아미드		2
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드		2

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(1-카바모일-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드	16
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	0.5
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-메탄설폰닐-티오펜-2-일)-프로필]-아미드	0.2
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-프로필]-아미드	11
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(1-아세틸-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드	10
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-브로모-3-메톡시-페닐)-프로필]-아미드	0.5
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-메탄설폰닐-3-메톡시-페닐)-프로필]-아미드	0.2
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(3-하이드록시-4-메탄설폰닐-페닐)-프로필]-아미드	0.6
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-프로필]-아미드	0.7
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {(S)-1-[2-(1H-테트라졸-5-일)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드	3
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-부트-3-에닐]-아미드	0.3
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설폰닐-6-메톡시-피리딘-4-일메틸)-아미드	1
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(1S)-3,4-디하이드록시-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-부틸]-아미드 (단일 부분입체이성체)	11
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (6-메탄설폰닐-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-	17

4-일메틸)-아미드		
(S)-3-{{1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐}-아미노}-3-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로피온산 메틸 에스테르		4
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-3-하이드록시-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		12
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로필]-아미드		0.6
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-메탄설폰닐-티오펜-2-일)-프로필]-아미드		0.1
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(1-메탄설폰닐-1H-피라졸-3-일)-프로필]-아미드		3
[3-((S)-1-{{1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐}-아미노}-프로필)-피라졸-1-일]-아세트산 에틸 에스테르		11
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(5-메탄설폰닐-푸란-2-일)-프로필]-아미드		0.4
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 ((S)-1-{2-[(2-하이드록시-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-프로필)-아미드		2
2-((S)-1-{{1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐}-아미노}-프로필)-티아졸-4-카복실산 메틸 에스테르		5
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-카바모일-티아졸-2-일)-프로필]-아미드		8
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(4-메틸카바모일-티아졸-2-일)-프로필]-아미드		3
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-클로로-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		0.3
2-((S)-1-{{1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐}-아미노}-프로필)-옥사졸-4-		38

카복실산 메틸 에스테르		
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(4-카바모일-옥사졸-2-일)-프로필]-아미드		36
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [1-(4-메틸카바모일-옥사졸-2-일)-프로필]-아미드		16
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {( <i>S</i> )-1-[2-(메틸-피페리딘-4-일-아미노)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드		11
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메틸설파닐-옥사졸-5-일)-프로필]-아미드		1
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(4-메탄설폰닐-푸란-2-일)-프로필]-아미드		6
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-옥사졸-5-일)-프로필]-아미드		3
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (5-브로모-티오펜-2-일메틸)-아미드		19
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (4-브로모-티오펜-2-일메틸)-아미드		7
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (2-브로모-티아졸-5-일메틸)-아미드		25
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (5-메탄설폰닐-티오펜-2-일메틸)-아미드		5
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (4-메탄설폰닐-티오펜-2-일메틸)-아미드		5
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {( <i>S</i> )-1-[2-(( <i>S</i> )-메탄설파닐)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드		0.5
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {( <i>S</i> )-1-[2-(( <i>R</i> )-메탄설파닐)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드		0.6
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메틸설파닐-옥사졸-5-일)-에틸]-아미드		6

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-6-메톡시-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		0.1
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(2-메탄설폰닐-옥사졸-5-일)-에틸]-아미드		19
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설폰닐-티아졸-4-일메틸)-아미드		29
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [(S)-1-(6-메탄설폰닐-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-프로필]-아미드		0.3
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {1-[4-(시아노메틸-카바모일)-옥사졸-2-일]-프로필}-아미드		25
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-브로모-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일메틸)-아미드		1
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설폰닐-6-메틸-피리딘-4-일메틸)-아미드		5
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 (2-메탄설폰닐-티아졸-5-일메틸)-아미드		17
2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-5-메틸-옥사졸-4-카복실산 메틸 에스테르		27
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(5-메틸-4-메틸카바모일-옥사졸-2-일)-프로필]-아미드		9
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(4-카바모일-5-메틸-옥사졸-2-일)-프로필]-아미드		26
{2-(1-([1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카보닐]-아미노)-프로필)-5-메틸-옥사졸-4-카보닐]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르		26
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {1-[4-(시아노메틸-카바모일)-5-메틸-옥사졸-2-일]-프로필}-아미드		18
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 {1-[4-(카바모일메틸-카바모일)-5-메틸-옥사졸-2-일]-프로필}-아미드		25

1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-옥사졸-4-일)-프로필]-아미드	4
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(1 <i>H</i> -피라졸-4-일)-프로필]-아미드	36
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-6-메톡시-피리딘-4-일)-에틸]-아미드	0.4
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(5-메탄설폰닐-티오펜-3-일)-프로필]-아미드	0.3
[4-(( <i>S</i> )-1-[[1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카보닐]-아미노}-프로필)-피라졸-1-일]-아세트산 에틸 에스테르	25
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [2-(메탄설폰닐-메틸-아미노)-피리미딘-5-일메틸]-아미드	2
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일메틸)-아미드	8
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에틸-2,2,2-D3]-아미드	1
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에틸-1,2,2,2-D4]-아미드	1
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-4-일)-에틸]-아미드	4
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(4-메탄설폰닐-1 <i>H</i> -피롤-2-일)-프로필]-아미드	1
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-2-(2-옥소-1,3-디옥솔란-4-일)-에틸]-아미드	6
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>R</i> )-1-(4-메탄설폰닐-1-메틸-1 <i>H</i> -피롤-2-일)-프로필]-아미드	7
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-디메틸아미노-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드	0.2

1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {( <i>S</i> )-1-[2-(카바모일메틸-메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일]-에틸}-아미드		1
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {( <i>R</i> )-1-[1-(톨루엔-4-설폰닐)-1 <i>H</i> -피롤-3-일]-프로필}-아미드		23
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {( <i>S</i> )-1-[1-(톨루엔-4-설폰닐)-1 <i>H</i> -피롤-3-일]-프로필}-아미드		3
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-6-메틸아미노-피리딘-4-일)-에틸]-아미드		0.4
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>R</i> )-1-(2-브로모-피리딘-4-일)-2-하이드록시-에틸]-아미드		2
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {( <i>S</i> )-1-[2-(카바모일메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일]-에틸}-아미드		0.6
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>R</i> )-2-하이드록시-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-에틸]-아미드		6
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[4,3- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		3
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-6-메틸아미노-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		0.3
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-디메틸아미노-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		0.2
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-이소프로필아미노-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		0.2
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {( <i>S</i> )-1-[2-(카바모일메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일]-프로필}-아미드		0.4
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {( <i>S</i> )-1-[2-(카바모일메틸-메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일]-프로필}-아미드		0.3



1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [2-(아세틸-메틸-아미노)-피리미딘-5-일메틸]-아미드		24
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(5-메탄설폰닐-1 <i>H</i> -피롤-3-일)-프로필]-아미드		0.9
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2-카바모일-1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드		12
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2-카바모일-1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일)-프로필]-아미드		10
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-하이드록시메틸-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		3
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-4-일)-프로필]-아미드		0.4
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (1-메탄설폰닐-1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i> ]피리딘-4-일메틸)-아미드		3
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {1-[2-(메탄설폰닐-메틸-아미노)-피리미딘-5-일]-프로필}-아미드		7
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [2-(카바모일메틸-메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일메틸]-아미드		3
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [2-(카바모일메틸-아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일메틸]-아미드		11
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-에틸]-아미드		6
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(6-메탄설폰닐-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-에틸]-아미드		3
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (2-모르폴린-4-일-티아졸-5-일메틸)-아미드		16
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {( <i>R</i> )-1-[4-메탄설폰닐-1-(톨루엔-4-설폰닐)-1 <i>H</i> -		16

피롤-2-일]-프로필}-아미드		
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(4-브로모-티아졸-2-일)-프로필]-아미드		0.8
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(4-브로모-티아졸-2-일)-에틸]-아미드		24
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(3-브로모-이속사졸-5-일)-프로필]-아미드		28
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(4-메탄설폰닐-3,4,5,6-테트라하이드로-2 <i>H</i> -[1,2']비피리디닐-4'-일)-프로필]-아미드		13
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {( <i>S</i> )-1-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드		8
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(4,4-디플루오로-3,4,5,6-테트라하이드로-2 <i>H</i> -[1,2']비피리디닐-4'-일)-프로필]-아미드		3
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 (( <i>S</i> )-1-{2-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-프로필)-아미드		1
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {( <i>S</i> )-1-[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드		5
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {( <i>S</i> )-1-[2-(1,1-디옥소-1λ6-티오모르폴린-4-일)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드		12
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>R</i> )-1-(2-브로모피리딘-4-일)-2-메톡시-에틸]-아미드		0.5
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>R</i> )-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-2-메톡시-에틸]-아미드		1
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 [( <i>S</i> )-1-(4-메탄설폰닐-티아졸-2-일)-프로필]-아미드		0.3
1-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸로[3,4- <i>c</i> ]피리딘-4-카복실산 {( <i>S</i> )-1-[2-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-피리딘-4-일]-프로필}-아미드		0.5

1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-1-메틸-에틸]-아미드		14
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-1-메틸-에틸]-아미드		12
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-1-메틸-프로필]-아미드		11
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-1-메틸-프로필]-아미드		6
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-(2-브로모-피리딘-4-일)-1-에틸-프로필]-아미드		29
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-에틸-1-(2-메탄설폰닐-피리딘-4-일)-프로필]-아미드		16
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [2-(2-하이드록시-2-메틸-프로필아미노)-6-메탄설폰닐-피리딘-4-일메틸]-아미드		0.7
1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-카복실산 [1-에틸-1-(2-메탄설폰닐-티아졸-5-일)-프로필]-아미드		28

[0942] 사용 방법

[0943] 본 발명의 화합물은 CCR1과 이의 케모킨 리간드 사이의 상호작용의 효과적인 길항제이고, 이에 따라 CCR1-매개된 활성을 억제한다. 따라서, 본 발명의 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물을 사용하여 자가면역 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물을 사용하여 염증성 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0944] 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니나, CCR1과 이의 케모킨 리간드의 상호작용을 길항시킴으로써, 화합물은 염증을 일으킨 조직에서 단핵세포, 대식세포, 수지상 세포, 호산구 및 T 세포(TH1) 세포 및 기타 CCR1 양성 세포를 포함하는 전염증성 세포의 화학주성을 차단하고, 이에 의해 자가면역 질환과 관련된 만성 염증을 경감시킨다. 따라서, CCR1 활성을 억제하는 것은 염증성 질환, 자가면역 질환, 기관(참조: Horuk *et al.* (2001) *JBC* 276 p. 4199) 및 골수 이식 거부 및 전염증성 세포의 유입과 관련된 기타 장애를 포함하는 각종 자가면역 장애를 예방하고 치료하기 위한 흥미로운 수단이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물을 사용하여 급성 또는 만성 염증, 알레르기, 접촉성 피부염, 건선, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 1형 당뇨병, 염증성 장 질환, 길랑-바레 증후군, 크론병, 궤양성 대장염, 이식편 대 숙주 질환 (및 기타 형태의 기관 또는 골수 이식 거부), 알츠하이머병(참조: Halks-Miller *et al.* (2003) *Ann Neurol* 54 p.638), 천식(참조: Joubert *et al.* (2008) *J. Immun* 180 p. 1268), 만성 신장 질환(참조: Topham *et al.* (1999) *J. Clin. Invest.* 104 p. 1549), 패혈증(참조: He *et al.* (2007) *Am J. Physiol* 292 p. G1173), 자가면역성 심근염(참조: Futamats *et al.* (2006) *J Mol Cell Cardiology* 40 p. 853) 및 전신 홍반성 낭창을 예방하거나 치료할 수 있다. 특히, 당해 화합물을 사용하여 류마티스성 관절염 및 다발성 경화증을 예방하거나 치료할 수 있다. 전염증성 세포의 소통과 관련된 기타 장애는 당해 기술 분야의 숙련가에게 입증되고, 또한 본 발명의 화합물 및 조성물로 치료될 수 있다.

[0945] 상기한 질환 및 상태를 치료하기 위해, 치료학적으로 유효한 용량은 일반적으로 본 발명의 화합물의 용량당 체중 1kg당 약 0.01mg 내지 약 100mg 범위내, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20mg/kg 체중/용량이다. 예를 들어, 70kg 사람에게 투여하기 위해, 용량 범위는 본 발명의 화합물의 용량당 약 0.7mg 내지 약 7000mg, 바람직하게는 약 7.0mg 내지 약 1400mg이다. 어느 정도의 통상의 용량 최적화가 최적의 용량 수준 및 패턴을 측정하는데 필요할 수 있다. 활성 성분은 하루에 1 내지 6회 투여할 수 있다.

[0946] 일반적 투여 및 약제학적 조성물

[0947] 약제로서 사용될 경우, 본 발명의 화합물은 통상적으로 약제학적 조성물 형태로 투여된다. 이러한 조성물은 약

제학적 분야에 익히 공지된 절차를 사용하여 제조될 수 있고, 본 발명의 화합물을 하나 이상 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 단독으로 투여되거나, 또는 본 발명의 화합물의 안정성을 향상시키고, 특정 양태로 이들을 함유하는 약제학적 조성물의 투여를 촉진시키고, 증가된 용해성 또는 분산성, 증가된 길항제 활성을 제공하고, 부가 요법을 제공하는 등의 아췌반트와 함께 투여될 수 있다. 본 발명에 따르는 화합물은 그 자체로 사용될 수 있거나, 또는 본 발명에 따르는 기타 활성 물질과 함께, 임의로 또한 기타 약리학적 활성 물질과 함께 사용될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 치료학적 또는 약제학적 유효량으로 투여되지만, 진단 또는 기타 목적을 위해 보다 소량으로 투여될 수 있다.

[0948]

본 발명의 화합물의, 순수한 형태로의 또는 적합한 약제학적 조성물로의, 투여는 약제학적 조성물의 임의의 허용되는 투여 방식을 사용하여 수행될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 경구, 구강(예: 설하), 비내, 경구, 국소, 경피, 질내 또는 직장내로 고체, 반-고체, 동결건조된 분말, 또는 액체 용량형의 형태로, 예를 들어, 정제, 좌제, 환제, 연질 탄성 및 경질 젤라틴 캡슐, 분말, 용액제, 현탁제, 또는 에어로졸 등으로, 바람직하게는 정확한 용량의 단일 투여용으로 적합한 단위 용량형으로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은 일반적으로 통상의 약제학적 담체 또는 부형제 및 활성제로서 본 발명의 화합물을 포함하고, 또한 기타 의약 제제, 약제학적 제제, 담체, 아췌반트, 희석제, 비히클 또는 이들의 배합물을 포함할 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 첨가제 뿐만 아니라 각종 방식 또는 투여를 위한 약제학적 조성물의 제조방법은 당해 기술 분야의 숙련자에게 익히 공지되었다. 최신 기술은 최신 기술을 보다 잘 개시하기 위해 각각 전문이 본원에 참조로 인용된 문헌[참조: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger, 1990]에 의해 입증된다.

[0949]

예상되는 당해 기술 분야의 하나의 기술로서, 제형이 효능이 있도록 하는데 필요한 적합한 물리적 특성(예: 수용해도)을 갖는, 특별한 약제학적 제형에 사용되는 본 발명의 화합물의 형태(예를 들면, 염)가 선택될 수 있다.