(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0081790
(43) 공개일자 2018년07월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07D 487/04* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
*A61P 25/00* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07D 487/04* (2013.01)
*A61K 31/519* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7016321
(22) 출원일자(국제) 2016년11월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년06월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/062731
(87) 국제공개번호 WO 2017/087778
국제공개일자 2017년05월26일
(30) 우선권주장
62/257,476 2015년11월19일 미국(US)

(71) 출원인
**블루프린트 메디신즈 코포레이션**
미국, 02139 메사추세츠, 캠브릿지, 시드니 스트리트 45
(72) 발명자
**웬글로스키, 스티븐, 마크**
미국, 02139 메사추세츠, 케임브리지, 아파트 6, 하버드 스트리트 266
**미두투루, 챈드라세카, 브이.**
미국, 02138 메사추세츠, 케임브리지, 아파트 2, 하버드 스트리트 348
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**이원희**

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **NTRK 관련 장애의 치료에 유용한 화합물 및 조성물**

## (57) 요 약

본 발명은 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 구조를 포함하는 NTRK의 저해제에 관한 것이다. 이들 화합물은 야생형 NTRK 및 이의 내성 돌연변이에 대해 활성이다.

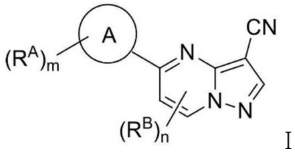
(52) CPC특허분류
*A61P 25/00* (2018.01)
*A61P 35/00* (2018.01)
(72) 발명자
**비풀코, 네일, 주니어**
미국, 01776 메사추세츠, 서드베리, 릴리안 애비뉴 15
**김, 조셉, 엘.**
미국, 01778 메사추세츠, 웨이랜드, 그린 웨이 20

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서:



I

고리 A는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

각각의 $R^A$는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, $-C(O)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, $-SR^1$, $-S(O)_2R^1$, $-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-C(O)-N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)(R^2)-C(O)R^1$, $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-N(R^2)-C(O)R^1$, $-NR^2S(O)_2R^1$, $-P(O)(R^1)(R^1)$, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬, 알콕실, 할로알킬, 하이드록시알킬, 헤테로알킬 각각은 0-5개의 $R^a$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^B$는 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 $R^1$은 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬 각각은 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^2$는 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 $R^2$는 함께 부착된 질소와 함께 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

각각의 $R^a$ 및 $R^b$는 할로, 사이아노, 하이드록실, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $-N(R'')(R'')$, $-C(O)-N(R'')(R'')$, $-N(R'')(R'')-C(O)R'$, 및 $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-N(R'')-C(O)R'$로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R' 및 R''는 수소 및 $C_1$-$C_6$ 알킬 또는 $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택되고;

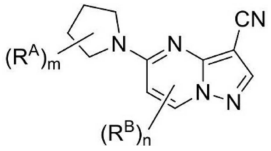
m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; 및

n은 0, 1 또는 2이며;

단, 상기 화합물은 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴이 아닌, 화합물.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (Ia-1)을 가지는 화합물:



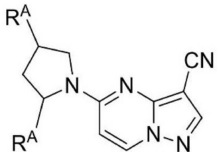
.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 적어도 하나의 $R^A$는 할로인 화합물.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 화학식 (Ib)를 가지는 화합물:



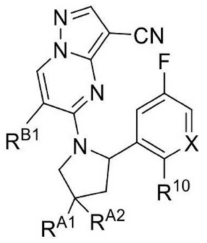
.

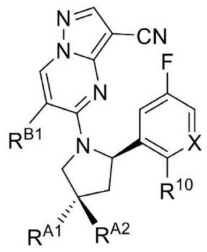
**청구항 5**

제4항에 있어서, 하나의 $R^A$는 할로이고 하나의 $R^A$는 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 화학식 Ic 또는 Ic-1:



(Ic), 

(Ic-1)을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 여기서:

X는 N 또는 C($R^9$)이고;

$R^{A1}$은 플루오로 또는 -CN이고;

$R^{A2}$는 플루오로 또는 수소이고;

$R^{B1}$은 수소 또는 플루오로이고;

$R^9$은 수소, 할로, -CN, -$C_1$-$C_4$ 알킬, -C(O)N($R^{11}$)($R^{11}$), 및

-$S(O)_2$N($R^{11}$)($R^{11}$)로부터 선택되며, 여기서 $R^9$ 중 임의의 알킬 부분은 -OH 및 -F로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

$R^{10}$은 수소, 할로, 및 하나 이상의 할로, 및 -C(O)N($R^{11}$)($R^{11}$)으로 선택적으로 치환된 -O-(-$C_1$-$C_4$ 알킬)으로부터 선택되고;

각각의 $R^{11}$은 수소, 및 -OH 및 사이클로프로필로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 -$C_1$-$C_4$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

**청구항 7**

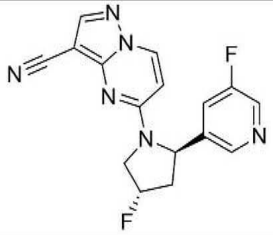
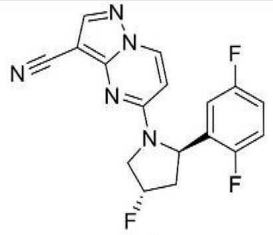
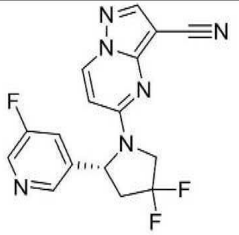
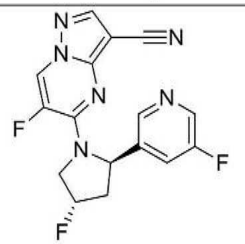
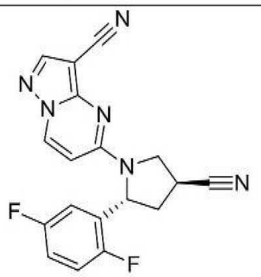
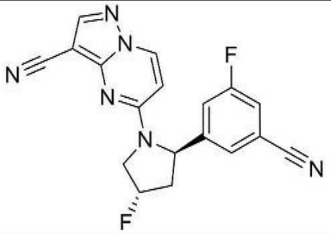
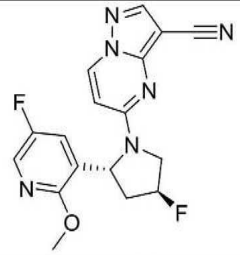
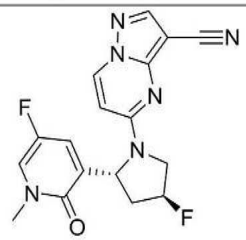
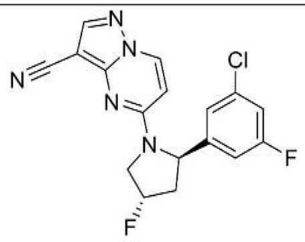
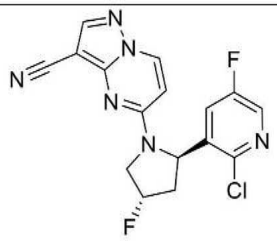
제6항에 있어서, $R^9$은 수소, 플루오로, 클로로, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-S(O)_2NH_2$, 및 N-(사이클로프로필메틸)카바밀로부터 선택되는 화합물.

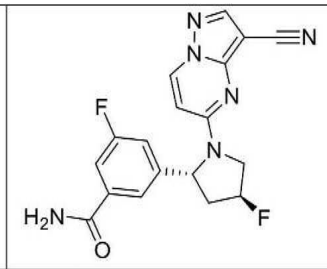
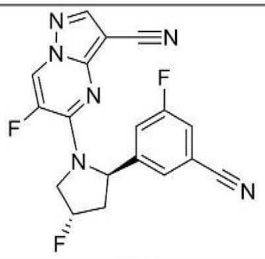
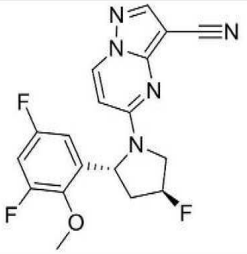
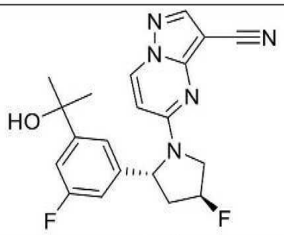
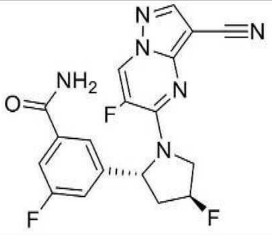
**청구항 8**

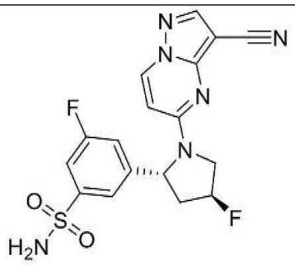
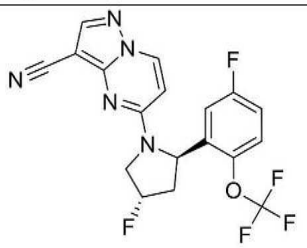
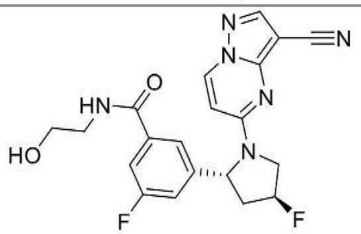
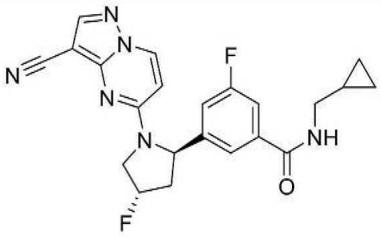
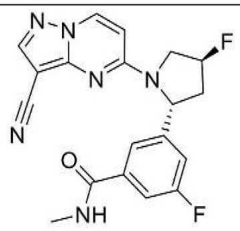
제6항 또는 제7항에 있어서, $R^{10}$ 은 수소, 플루오로, 클로로, $-OCH_3$, $-OCF_3$ 및 $-C(O)NH_2$으로부터 선택되는 화합물.

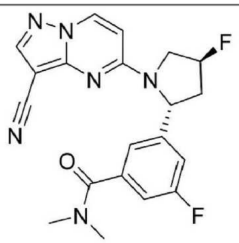
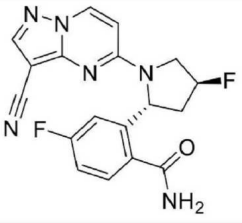
**청구항 9**

제1항에 있어서, 하기 표의 화합물 중 어느 하나로부터 선택되는 화합물:

| 화합물 번호 | 구조 |
|---|---|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |
| 8 |  |
| 9 |  |
| 10 |  |

| | |
|---|---|
| 11 |  |
| 12 |  |
| 13 |  |
| 14 |  |
| 15 |  |

| | |
|---|---|
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |
| 20 |  |

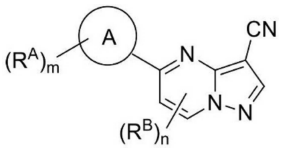
| | |
|---|---|
| 21 |  |
| 22 |  |

.

**청구항 10**

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적

조성물로서, 여기서:



I

고리 A는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

각각의 $R^A$는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, $-C(O)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, $-SR^1$, $-S(O)_2R^1$, $-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-C(O)-N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)(R^2)-C(O)R^1$, $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-N(R^2)-C(O)R^1$, $-NR^2S(O)_2R^1$, $-P(O)(R^1)(R^1)$, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬, 알콕실, 할로알킬, 하이드록시알킬, 헤테로알킬 각각은 0-5개의 $R^a$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^B$는 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 $R^1$은 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬 각각은 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^2$는 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 $R^2$는 함께 부착된 질소와 함께 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

각각의 $R^a$ 및 $R^b$는 할로, 사이아노, 하이드록실, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, -N(R'')(R''), -C(O)-N(R'')(R''), -N(R'')(R'')-C(O)R', 및 $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)$-N(R'')-C(O)R'로부터 독립적으로 선택되고;

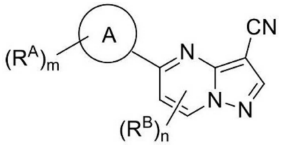
각각의 R' 및 R''는 수소 및 $C_1$-$C_6$ 알킬 또는 $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; 및

n은 0, 1 또는 2인, 약제학적 조성물.

**청구항 11**

세포 또는 환자에서 NTRK 활성을 저해하는 방법으로서, 상기 방법은 구조식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 조성물을 세포와 접촉시키거나, 이를 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서:



I

고리 A는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

각각의 $R^A$는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, $-C(O)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, $-SR^1$, $-S(O)_2R^1$, $-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-C(O)-N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)(R^2)-C(O)R^1$, $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-N(R^2)-C(O)R^1$, $-NR^2S(O)_2R^1$, $-P(O)(R^1)(R^1)$, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬, 알콕실, 할로알킬, 하이드록시알킬, 헤테로알킬 각각은 0-5개의 $R^a$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^B$는 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 $R^1$은 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬 각각은 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^2$는 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 $R^2$는 함께 부착된 질소와 함께 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

각각의 $R^a$ 및 $R^b$는 할로, 사이아노, 하이드록실, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $-N(R'')(R'')$, $-C(O)-N(R'')(R'')$, $-N(R'')(R'')-C(O)R'$, 및 $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-N(R'')-C(O)R'$로부터 독립적으로 선택되고;

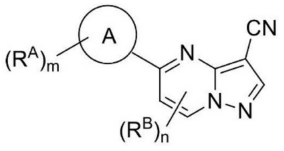
각각의 R' 및 R''는 수소 및 $C_1$-$C_6$ 알킬 또는 $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; 및

n은 0, 1 또는 2인, 방법.

**청구항 12**

비정상적 신경영양 티로신 수용체 키네이스(NTRK) 활성에 의해 매개되는 병태를 앓고있는 대상을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서:




I

고리 A는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

각각의 $R^A$는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실,

할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, $-C(O)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, $-SR^1$, $-S(O)_2R^1$, $-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-C(O)-N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)(R^2)-C(O)R^1$, $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-N(R^2)-C(O)R^1$, $-NR^2S(O)_2R^1$, $-P(O)(R^1)(R^1)$, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬, 알콕실, 할로알킬, 하이드록시알킬, 헤테로알킬 각각은 0-5개의 $R^a$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^B$는 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 $R^1$은 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬 각각은 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^2$는 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 $R^2$는 함께 부착된 질소와 함께 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

각각의 $R^a$ 및 $R^b$는 할로, 사이아노, 하이드록실, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $-N(R'')(R'')$, $-C(O)-N(R'')(R'')$, $-N(R'')(R'')-C(O)R'$, 및 $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-N(R'')-C(O)R'$로부터 독립적으로 선택되고;

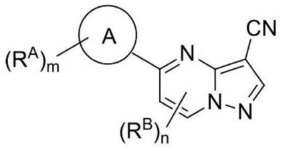
각각의 R' 및 R''는 수소 및 $C_1$-$C_6$ 알킬 또는 $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; 및

n은 0, 1 또는 2인, 방법.

**청구항 13**

암 치료에 내성을 가지는 대상을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서:




I

고리 A는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

각각의 $R^A$는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, $-C(O)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, $-SR^1$, $-S(O)_2R^1$, $-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-C(O)-N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)(R^2)-C(O)R^1$, $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-N(R^2)-C(O)R^1$, $-NR^2S(O)_2R^1$, $-P(O)(R^1)(R^1)$, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬, 알콕실, 할로알킬, 하이드록시알킬, 헤테로알킬 각각은 0-5개의 $R^a$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^B$는 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 $R^1$은 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬 각각은 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^2$는 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 $R^2$는 함께 부착된 질소와 함께 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

각각의 $R^a$ 및 $R^b$는 할로, 사이아노, 하이드록실, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $-N(R'')(R'')$, $-C(O)-N(R'')(R'')$, $-N(R'')(R'')-C(O)R'$, 및 $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-N(R'')-C(O)R'$로부터 독립적으로 선택되고;

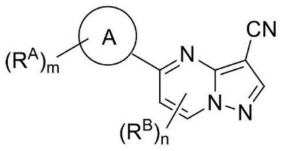
각각의 R' 및 R''는 수소 및 $C_1$-$C_6$ 알킬 또는 $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; 및

n은 0, 1 또는 2인, 방법.

**청구항 14**

세포 또는 환자에서 NTRK 활성을 저해하는 용도를 위한 구조식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 조성물로서, 여기서:




I

고리 A는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

각각의 $R^A$는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, $-C(O)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, $-SR^1$, $-S(O)_2R^1$, $-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-C(O)-N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)(R^2)-C(O)R^1$, $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-N(R^2)-C(O)R^1$, $-NR^2S(O)_2R^1$, $-P(O)(R^1)(R^1)$, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬, 알콕실, 할로알킬, 하이드록시알킬, 헤테로알킬 각각은 0-5개의 $R^a$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^B$는 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 $R^1$은 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 $C_1$-$C_6$

알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬 각각은 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^2$는 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 $R^2$는 함께 부착된 질소와 함께 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

각각의 $R^a$ 및 $R^b$는 할로, 사이아노, 하이드록실, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, -N(R'')(R''), -C(O)-N(R'')(R''), -N(R'')(R'')-C(O)R', 및 -($C_1$-$C_6$ 알킬렌)-N(R'')-C(O)R'로부터 독립적으로 선택되고;

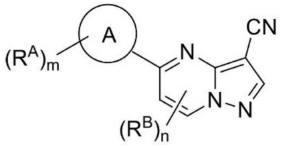
각각의 R' 및 R''는 수소 및 $C_1$-$C_6$ 알킬 또는 $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; 및

n은 0, 1 또는 2인, 화합물.

**청구항 15**

비정상적 신경영양 티로신 수용체 키네이스(NTRK) 활성에 의해 매개되는 병태를 앓고있는 대상을 치료하는 용도를 위한 구조식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 조성물로서, 여기서:




I

고리 A는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

각각의 $R^A$는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, -N($R^1$)($R^1$), 나이트로, 사이아노, -C(O)$R^1$, -OC(O)$R^1$, -C(O)O$R^1$, -S$R^1$, -S(O)$_2$$R^1$, -S(O)$_2$-N($R^2$)($R^2$), -($C_1$-$C_6$ 알킬렌)-S(O)$_2$-N($R^2$)($R^2$), -C(O)-N($R^2$)($R^2$), -N($R^2$)($R^2$)-C(O)$R^1$, -($C_1$-$C_6$ 알킬렌)-N($R^2$)-C(O)$R^1$, -N$R^2$S(O)$_2$$R^1$, -P(O)($R^1$)($R^1$), 및 -O$R^1$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬, 알콕실, 할로알킬, 하이드록시알킬, 헤테로알킬 각각은 0-5개의 $R^a$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^B$는 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, -N($R^1$)($R^1$), 나이트로, 사이아노, 및 -O$R^1$로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 $R^1$은 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬 각각은 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^2$는 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 $R^2$는 함께 부착된 질소와 함께 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

각각의 $R^a$ 및 $R^b$는 할로, 사이아노, 하이드록실, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, -N(R'')(R''), -C(O)-N(R'')(R''), -N(R'')(R'')-C(O)R', 및 -($C_1$-$C_6$ 알킬렌)-N(R'')-C(O)R'로부터 독립적으로 선택되고;

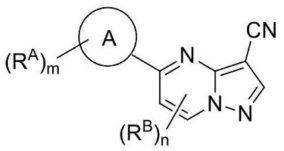
각각의 R' 및 R''는 수소 및 $C_1$-$C_6$ 알킬 또는 $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; 및

n은 0, 1 또는 2인, 화합물.

**청구항 16**

암 치료에 내성을 가지는 대상을 치료하는 용도를 위한 구조식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 조성물로서, 여기서:




I

고리 A는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

각각의 $R^A$는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, -N($R^1$)($R^1$), 나이트로, 사이아노, -C(O)$R^1$, -OC(O)$R^1$, -C(O)O$R^1$, -S$R^1$, -S(O)$_2$$R^1$, -S(O)$_2$-N($R^2$)($R^2$), -($C_1$-$C_6$ 알킬렌)-S(O)$_2$-N($R^2$)($R^2$), -C(O)-N($R^2$)($R^2$), -N($R^2$)($R^2$)-C(O)$R^1$, -($C_1$-$C_6$ 알킬렌)-N($R^2$)-C(O)$R^1$, -N$R^2$S(O)$_2$$R^1$, -P(O)($R^1$)($R^1$), 및 -O$R^1$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬, 알콕실, 할로알킬, 하이드록시알킬, 헤테로알킬 각각은 0-5개의 $R^a$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^B$는 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, -N($R^1$)($R^1$), 나이트로, 사이아노, 및 -O$R^1$로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 $R^1$은 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬 각각은 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환되고;

각각의 $R^2$는 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 $R^2$는 함께 부착된 질소와 함께 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

각각의 $R^a$ 및 $R^b$는 할로, 사이아노, 하이드록실, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, -N(R'')(R''), -C(O)-N(R'')(R''), -N(R'')(R'')-C(O)R', 및 -($C_1$-$C_6$ 알킬렌)-N(R'')-C(O)R'로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R' 및 R''는 수소 및 $C_1$-$C_6$ 알킬 또는 $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택되고;

m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; 및

n은 0, 1 또는 2인, 화합물.

## 발명의 설명

### 기 술 분 야

[0001] **우선권 주장**

[0002] 본 출원은 2015년 11월 19일자, 미국 특허 출원 제 62/257,476호의 우선권을 주장하며, 상기 문헌은 본 명세서에 그 전체가 참조 문헌으로 포함된다.

### 배 경 기 술

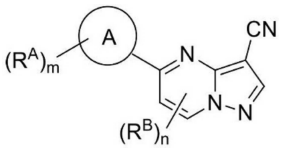
[0003] 신경영양 티로신 수용체 키네이스 (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK) 1, 2 및 3은 세포 증식 및 생존과 연관된 다중 다운스트림 경로를 활성화시키는 수용체 티로신 키네이스 (RTK)이다. 이러한 RTK를 코딩하는 유전자의 비정상적인 염색체 전위로부터 기인하는 다양한 유전 융합체는, 고급 및 저급 신경 교종, 담관암종, 유두 갑상선 암종, 결장암 및 비소세포 폐암을 비롯한 여러 암의 병인에 관련된다. 키네이스 융합체 배경에 대한 유전체학 분석을 통해, 두경부 편평상피 세포 암종, 췌장 선암종, 육종 및 흑색종을 포함하는 광범위한 추가적인 암 유형에서 NTRK 융합체를 확인하여, 다중 종양학 징후를 치료하기 위한 키네이스 저해제의 활용의 치료학적 타당성을 입증했다.

[0004] 특정 암의 근본적인 원인으로서의 NTRK 융합체 확인은 NTRK 융합체 단백질를 보유하는 종양을 치료하기 위한 여러 NTRK 키네이스 저해제의 발견 및 임상 개발을 촉진시켰다. 초기 임상 데이터는 특정 인간 악성 종양을 가진 환자에게 이점을 주는 이러한 접근법의 생존력을 뒷받침한다. 그러나, 궁극적으로는 임상적 활성의 명백한 징후에도 불구하고, 대부분 환자의 암은 키네이스 저해제 치료법에 내성을 가져 질병의 재발 및 진행을 초래한다. 내성이 발생하는 경우, 환자의 치료 옵션은 보통 매우 제한된다. 이에 따라 NTRK, 뿐만 아니라 이의 내성 돌연변이를 저해하는 화합물에 대한 필요성이 존재한다.

### 발명의 내용

[0005] 본 발명은 NTRK 및 NTRK 돌연변이, 예컨대, NTRK 내성 돌연변이의 저해제 (본 발명에 정의된), 예를 들어, 구조식 (I)의 저해제 및 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 조성물을 제공한다. 추가적으로, 본 발명은 세포 또는 환자에서 NTRK 또는 이의 돌연변이의 활성을 저해하기 위해 본 발명의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 추가적으로, 본 발명은 비정상적 NTRK 활성에 의해 매개되는 병태, 예컨대, 암으로 앓고 있는 대상을 치료하기 위해 본 발명의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0006] 하나의 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 특징으로 하며, 여기서:

[0007] 


[0008] I

[0009] 고리 A는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0010] 각각의 $R^A$는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, $-C(O)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, $-SR^1$, $-S(O)_2R^1$, $-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-C(O)-$

$N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)(R^2)-C(O)R^1$, $-(C_1-C_6$ 알킬렌$)-N(R^2)-C(O)R^1$, $-NR^2S(O)_2R^1$, $-P(O)(R^1)(R^1)$, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬, 알콕실, 할로알킬, 하이드록시알킬, 헤테로알킬 각각은 0-5개의 $R^a$로 독립적으로 치환되고;

[0011] 각각의 $R^B$는 $C_1-C_6$ 알킬, $C_1-C_6$ 알콕실, 할로, $C_1-C_6$ 할로알킬, $C_1-C_6$ 할로알콕실, $C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고;

[0012] 각각의 $R^1$은 수소, $C_1-C_6$ 알킬, $C_1-C_6$ 할로알킬, $C_1-C_6$ 할로알콕실, $C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $C_1-C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 $C_1-C_6$ 알킬, $C_1-C_6$ 할로알킬, $C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $C_1-C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬 각각은 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환되고;

[0013] 각각의 $R^2$는 수소, $C_1-C_6$ 알킬, $C_1-C_6$ 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 $R^2$는 함께 부착된 질소와 함께 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0014] 각각의 $R^a$ 및 $R^b$는 할로, 사이아노, 하이드록실, $C_1-C_6$ 알킬, $C_1-C_6$ 알콕실, $C_1-C_6$ 할로알콕실, $-N(R'')(R'')$, $-C(O)-N(R'')(R'')$, $-N(R'')(R'')-C(O)R'$, 및 $-(C_1-C_6$ 알킬렌$)-N(R'')-C(O)R'$로부터 독립적으로 선택되고;

[0015] 각각의 R' 및 R''는 수소 및 $C_1-C_6$ 알킬 또는 $C_1-C_6$ 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0016] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; 및

[0017] n은 0, 1 또는 2이며;

[0018] 단, 상기 화합물은 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴이 아니다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 구조식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

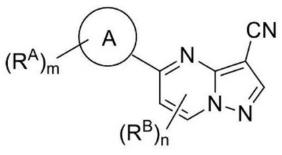
[0020] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 또는 환자에서 NTRK 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 구조식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 조성물을 세포과 접촉시키거나 이를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0021] 또 다른 양태에서, 본 발명은 비정상적 NTRK 활성에 의해 매개되는 병태로 앓고 있는 대상을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 구조식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 조성물의 치료학적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 발명은 암 치료에 내성을 가지는 대상을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 구조식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 조성물의 치료학적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0023] 하나의 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 특징으로 하며, 여기서:

[0024] 


[0025] I

[0026] 고리 A는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0027] 각각의 $R^A$는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 사이클로알킬, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릴, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, $-C(O)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, $-SR^1$, $-S(O)_2R^1$, $-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-S(O)_2-N(R^2)(R^2)$, $-C(O)-N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)(R^2)-C(O)R^1$, $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-N(R^2)-C(O)R^1$, $-NR^2S(O)_2R^1$, $-P(O)(R^1)(R^1)$, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬, 알콕실, 할로알킬, 하이드록시알킬, 헤테로알킬 각각은 0-5개의 $R^a$로 독립적으로 치환되고;

[0028] 각각의 $R^B$는 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, 할로, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^1)(R^1)$, 나이트로, 사이아노, 및 $-OR^1$로부터 독립적으로 선택되고;

[0029] 각각의 $R^1$은 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 할로알킬, $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬 각각은 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환되고;

[0030] 각각의 $R^2$는 수소, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 2개의 $R^2$는 함께 부착된 질소와 함께 0-5개의 $R^b$로 독립적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0031] 각각의 $R^a$ 및 $R^b$는 할로, 사이아노, 하이드록실, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_1$-$C_6$ 알콕실, $C_1$-$C_6$ 할로알콕실, $-N(R'')(R'')$, $-C(O)-N(R'')(R'')$, $-N(R'')(R'')-C(O)R'$, 및 $-(C_1$-$C_6$ 알킬렌$)-N(R'')-C(O)R'$로부터 독립적으로 선택되고;

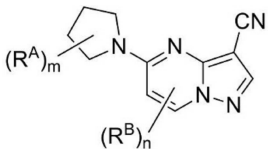
[0032] 각각의 R' 및 R''는 수소 및 $C_1$-$C_6$ 알킬 또는 $C_1$-$C_6$ 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0033] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고; 및

[0034] n은 0, 1 또는 2이며;

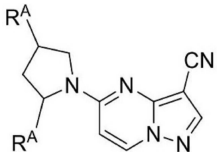
[0035] 단, 상기 화합물은 (R)-5-(2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴이 아니다.

[0036] 일부 구체예에서, 화합물은 다음의 화학식 (Ia-1)를 가진다:

[0037]  (Ia-1).

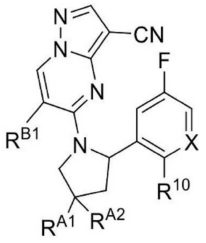
[0038] 일부 구체예에서, 적어도 하나의 $R^A$는 할로이다.

[0039] 다른 구체예에서, 화합물은 다음의 화학식 (Ib)를 가진다:

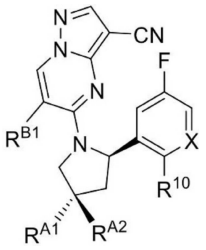
[0040]  (Ib).

[0041] 일부 구체예에서, 하나의 $R^A$는 할로이고 하나의 $R^A$는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0042] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 Ic:



[0043] (Ic), 또는 화학식 Ic-1:



[0044] (Ic-1)를 가지며, 여기서:

[0045] X는 N 또는 $C(R^9)$이고;

[0046] $R^{A1}$은 플루오로 또는 -CN이고;

[0047] $R^{A2}$는 플루오로 또는 수소이고;

[0048] $R^{B1}$은 수소 또는 플루오로이고;

[0049] $R^9$은 수소, 할로, -CN, $-C_1$-$C_4$ 알킬, $-C(O)N(R^{11})(R^{11})$, 및

[0050] $-S(O)_2N(R^{11})(R^{11})$로부터 선택되며, 여기서 $R^9$ 중 임의의 알킬 부분은 -OH 및 -F로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0051] $R^{10}$은 수소, 할로, 및 하나 이상의 할로, 및 $-C(O)N(R^{11})(R^{11})$으로 선택적으로 치환된 -O-($C_1$-$C_4$ 알킬)으로부터 선택되고;

[0052] 각각의 $R^{11}$은 수소, 및 -OH 및 사이클로프로필로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 $C_1$-$C_4$ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0053] 화학식 Ic의 일부 구체예에서, $R^9$은 수소, 플루오로, 클로로, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-S(O)_2NH_2$, 및 N-(사이클로프로필메틸)카바밀로부터 선택된다.

[0054] 화학식 Ic의 일부 구체예에서, $R^{10}$은 수소, 플루오로, 클로로, $-OCH_3$, $-OCF_3$ 및 $-C(O)NH_2$로부터 선택된다.

[0055] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 또는 환자에서 NTRK 활성의 활성을 저해하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물 (예컨대, 표 1의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약제학적 이의 조성물을 세포와 접촉 또는 환자에게 이를 투여하는 단계를 포함한다.

[0056] 또 다른 양태에서, 본 발명은 비정상적 NTRK 활성에 의해 매개되는 병태를 앓고 있는 대상을 치료하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물 (예컨대, 표 1의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약제학적 이의 조성물의 치료학적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0057] 또 다른 양태에서, 본 발명은 암 치료에 내성을 가지는 대상을 치료하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물 (예컨대, 표 1의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약제학적 이의 조

성물의 치료학적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0058] 정의

[0059] 본 명세서에서 사용 시, 용어 “환자,” “대상,” “개체,” 및 “숙주”는 비정상적 NTRK 발현 (즉, NTRK을 통한 신호 전달에 의해 야기된 NTRK 활성 증가) 또는 생물학적 활성과 관련된 질병 또는 장애를 앓고 있는, 또는 앓고 있는 것으로 추정되는 인간 또는 비인간 동물을 지칭한다.

[0060] 이러한 질병 또는 장애를 “치료” 및 “치료하는”은 질병 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 완화시키는 것을 지칭한다. 이러한 용어가 암과 같은 병태와 관련되어 사용되는 경우, 다음 중 하나 이상을 지칭한다: 암의 성장 저해, 암의 중량 또는 부피상 수축 유발, 환자의 예상 생존 시간 연장, 종양의 성장 저해, 종양의 질량 감소, 전이성 병변의 크기 또는 수 감소, 새로운 전이성 병변의 발생 저해, 생존 연장, 무진행 생존 연장, 진행까지의 시간 연장, 및/또는 삶의 질 향상.

[0061] 용어 “예방”은 암과 같은 병태 또는 질병에 관련하여 사용되는 경우, 병태 또는 질병 증상의 빈도 감소, 또는 발병 지연을 지칭한다. 이에 따라, 암의 예방은, 예를 들어, 치료되지 않은 대조군에 대하여 예방적 치료를 받은 환자군에서 검출 가능한 암의 성장의 수를 감소시키고, 및/또는 치료되지 않은 대조군에 대하여 예방적 치료를 받은 환자군에서 예컨대, 통계적 및/또는 임상적으로 유의한 양으로 검출 가능한 암의 성장의 출현의 지연을 포함한다.

[0062] 용어 “치료학적 효과”는 동물, 구체적으로 포유류, 및 더욱 구체적으로 인간에게서 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여하여 발생하는 유익한 국소적 또는 전신적인 효과를 지칭한다. “치료학적-유효량”은 합리적인 이익/위협 비율로, NTRK의 과발현 또는 비정상적 NTRK 생물학적 활성에 의해 야기된 질병 또는 병태의 치료에 효과적인 본 발명의 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다. 이러한 물질의 치료학적 유효량은 치료 받는 대상 및 질병 조건, 대상의 체중 및 연령, 질병 병태의 중증도, 투여 방식 등에 의존하여 달라질 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0063] 본 명세서에서 사용 시, “내성 발생”은 약물이 환자에게 처음으로 투여될 때, 종양 부피 감소, 새로운 병변의 수 감소, 또는 전문의가 질병 진행을 판단하기 위해 사용하는 일부 다른 수단에 의한 측정 여부와 관계 없이 환자의 증상을 개선하지만; 이러한 증상이 개선을 중단하거나, 또는 어느 시점에 심지어 악화됨을 의미한다. 이러한 시점에, 환자는 약물에 내성이 발생하였다고 말한다.

[0064] “지방족 그룹”은 직선형-사슬, 분지형-사슬, 또는 사이클릭 탄화수소 그룹을 의미하며 포화 및 불포화 그룹, 예컨대 알킬 그룹, 알켄일 그룹, 및 알킨일 그룹을 포함한다.

[0065] “알킬렌”은 알킬 그룹의 2가 라디칼, 예컨대, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, 및 $CH_2CH_2CH_2-$를 지칭한다.

[0066] “알켄일”은 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 지방족 그룹을 의미한다.

[0067] “알콕실” 또는 “알콕시”는 이에 부착된 산소 라디칼을 가지는 알킬 그룹을 의미한다. 대표적인 알콕실 그룹으로는 메톡시, 에톡시, 프로필록시, tert-뷰톡시 등을 포함한다. 용어 “할로알콕시”는 하나 이상의 수소 원자가 할로로 대체된 알콕시를 지칭하며, 모든 수소가 할로로 대체된 알콕시 모이어티 (예컨대, 퍼플루오로알콕시)를 포함한다.

[0068] “알킬”은 포화 직선형 또는 분지형 탄화수소의 1가 라디칼을을 지칭하며, 예컨대 1-12, 1-10, 또는 1-6개 탄소 원자의 직선형 또는 분지형 그룹은, 본 명세서에서 각각 $C_1$-$C_{12}$ 알킬, $C_1$-$C_{10}$ 알킬, 및 $C_1$-$C_6$ 알킬로 지칭된다.

예시적인 알킬 그룹으로, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-뷰틸, 3-메틸-1-뷰틸, 2-메틸-3-뷰틸, 2,2-다이메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-다이메틸-1-뷰틸, 3,3-다이메틸-1-뷰틸, 2-에틸-1-뷰틸, 뷰틸, 아이소뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0069] “알켄일렌"은 두 개의 연결점을 가지는 알켄일 그룹을 지칭한다. 예를 들어, “에텐일렌”은 그룹 -CH=CH-를 나타낸다. 알켄일렌 그룹은 또한 비치환된 형태 또는 하나 이상의 치환체로 치환된 형태일 수 있다.

[0070] “알카인일”은 2-12개의 탄소 원자를 포함하며 하나 이상의 삼중 결합을 가지는 것을 특징으로 하는 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알카인일 그룹의 예로는 에타인일, 프로파길, 및 3-헥사인일을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 삼중 결합 탄소 중 하나는 선택적으로 알카인일 치환체의 부착점일 수 있다.

[0071] “알카인일렌”은 두 개의 연결점을 가지는 알카인일을 지칭한다. 예를 들어, “에타인일렌”은 그룹 -C≡C-를 나타낸다. 알카인일렌 그룹은 또한 비치환된 형태 또는 하나 이상의 치환체로 치환된 형태일 수 있다.

[0072] “하이드록시알킬렌” 또는 “하이드록시알킬”은 알킬렌 또는 알킬 수소 원자가 하이드록실 그룹으로 대체된 알킬렌 또는 알킬 모이어티를 지칭한다. 하이드록시알킬렌 또는 하이드록시알킬은 1개 초과의 수소 원자가 하이드록실 그룹으로 대체된 그룹을 포함한다.

[0073] “방향족 고리 시스템”은 기술 분야 내 공지되어 있으며, 적어도 하나의 고리가 방향족인 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다.

[0074] “아릴”은 방향족 고리 시스템의 1가 라디칼을 지칭한다. 대표적인 아릴 그룹으로는 완전 방향족 고리 시스템, 예컨대 페닐, 나프틸, 및 안트라센일, 및 방향족 탄소 고리가 하나 이상의 비방향족 탄소 고리에 접합된 고리 시스템, 예컨대 안단일, 프탈리미딜, 나프티미딜, 또는 테트라하이드로나프틸, 등을 포함한다.

[0075] “아릴알킬” 또는 “아랄킬”은 알킬 수소 원자가 아릴 그룹으로 대체된 알킬 모이어티를 지칭한다. 아랄킬은 1개 초과의 수소 원자가 아릴 그룹으로 대체된 그룹을 포함한다. “아릴알킬” 또는 “아랄킬”의 예로는 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 9-플루오렌일, 벤즈하이드릴, 및 트라이틸 그룹을 포함한다.

[0076] “아릴옥시”는 -O-(아릴)을 지칭하며, 헤테로아릴 모이어티는 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0077] “할로”는 임의의 할로겐의 라디칼, 예컨대, -F, -Cl, -Br, 또는 -I를 지칭한다.

[0078] “할로알킬” 및 “할로알콕실”은 하나 이상의 할로 그룹, 또는 이의 조합으로 치환된 알킬 및 알콕시 구조를 지칭한다. 예를 들어, 용어 “플루오로알킬” 및 “플루오로알콕시”는 할로알킬 및 할로알콕시 그룹을 포함하며, 각각, 할로는 플루오린이다. “할로알킬렌”은 하나 이상의 수소 원자가 할로로 대체된 2가 알킬, 예컨대, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, 및 $-CH_2CH_2CH_2-$을 지칭하며, 모든 수소가 할로로 대체되어 있는 알킬 모이어티를 포함한다.

[0079] “헤테로알킬”은 탄소가 아닌 원자, 예컨대, 산소, 질소, 황, 인 또는 이의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 골격 사슬 원자를 가지는, 선택적으로 치환된 알킬을 지칭한다. 수치 범위는 주어질 수 있으며, 예컨대 $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬은 사슬의 탄소 수를 지칭하며, 이러한 예시는 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다. 예를 들어, $-CH_2OCH_2CH_3$ 라디칼은 “$C_3$” 헤테로알킬로서 지칭된다. 분자의 나머지 부분으로의 연결은 헤테로알킬 사슬 내 헤테로원자 또는 탄소를 통해 이루어질 수 있다. “헤테로알킬렌”은 탄소가 아닌 원자, 예컨대, 산소, 질소, 황, 인 또는 이의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 골격 사슬 원자를 가지는, 선택적으로 치환된 2가 알킬을 지칭한다.

[0080] “카보사이클릭 고리 시스템”은 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 고리 시스템을 지칭하며, 각각의 고리는 완전 포화되거나 또는 하나 이상의 불포화 유닛을 포함하지만, 고리가 방향족은 아니다.

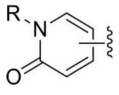
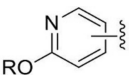
[0081] “카보사이클릴”은 카보사이클릭 고리 시스템의 1가 라디칼을 지칭한다. 대표적인 카보사이클릴 그룹으로는 사이클로알킬 그룹 (예컨대, 사이클로펜틸, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등), 및 사이클로알켄일 그룹 (예컨대, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로펜타다이엔일, 등)을 포함한다.

[0082] “사이클로알킬”은 3 내지 12개의 탄소를 가지는 사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭, 또는 폴리사이클릭 비방향족 탄화수소 그룹을 지칭한다. 임의의 치환 가능한 고리 원자는 (예로서, 하나 이상의 치환체에 의해) 치환될 수 있다. 사이클로알킬 그룹은 접합 또는 스파이로 고리를 포함할 수 있다. 접합된 고리는 공통의 탄소 원자를 공유하는 고리이다. 사이클로알킬 모이어티의 예로는, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 메틸사이클로헥실, 아다만틸, 및 노보닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0083] “사이클로알킬알킬”은 -(사이클로알킬)-알킬 라디칼을 지칭하며, 사이클로알킬 및 알킬은 본 명세서에 개시된 바와 같다. “사이클로알킬알킬”은 사이클로알킬 그룹을 통해 모체 분자 구조에 결합된다.

[0084] “헤테로방향족 고리 시스템”은 기술 분야 내에 공지되어 있으며, 적어도 하나의 고리가 모두 방향족이고 적어도 하나의 헤테로원자 (예컨대, N, O 또는 S)를 포함하지만; 다른 고리는 헤테로사이클릴이 아닌 (하기 정의된 바와 같이) 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 특정 경우에, 고리는 방향족이며, 이러한 고리 내에 헤테로원자는 1, 2, 3, 또는 4개의 고리 헤테로원자를 포함한다.

[0085] “헤테로아릴”은 헤테로방향족 고리 시스템의 1가 라디칼을 지칭한다. 대표적인 헤테로아릴 그룹은, (i) 각각의 고리가 헤테로원자를 포함하며 방향족인 고리 시스템, 예컨대, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 싸이아졸릴, 트라이아

졸릴, 피롤릴, 퓨란일, 싸이오페닐 피라졸릴, 피리딘일, 피라진일, 피리다진일, 피리미딘일, 인돌리진일, 퓨린일, 나프티리딘일, 및 프테리딘일; (ii) 각각의 고리는 방향족 또는 카보사이클릴이며, 적어도 하나의 방향족 고리는 헤테로원자를 포함하고, 적어도 하나의 다른 고리는 탄화수소 고리인 고리 시스템 또는 예컨대, 인돌릴, 아이소인돌릴, 벤조싸이엔일, 벤조퓨란일, 다이벤조퓨란일, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 시놀린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 카바졸릴, 아크리딘일, 페나진일, 페노싸이아진일, 페녹사진일, 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3-(4H)-온, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린일 및 5,6,7,8-테트라하이드로아이소퀴놀린일; 및 (iii) 각각의 고리가 방향족 또는 카보사이클릴이고, 적어도 하나의 방향족 고리는 또 다른 방향족 고리와 다리목(bridgehead) 헤테로원자를 공유하는 고리 시스템, 예컨대, 4H-퀴놀리진일을 포함한다. 일부 구체예에서, 헤테로아릴은  및  를 포함할 수 있고, 여기서 R은 H 또는 $C_{1-6}$ 알킬이다.

[0086] “헤테로사이클릭 고리 시스템”은 적어도 하나의 고리가 포화 또는 부분적으로 불포화이며 (방향족은 아님), 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는, 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 폴리사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 헤테로사이클릭 고리 시스템은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자의 펜던트기에 부착되어 안정한 구조를 유도할 수 있고, 임의의 고리 원자는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0087] “헤테로사이클릴”은 헤테로사이클릭 고리 시스템의 1가 라디칼을 지칭한다. 대표적인 헤테로사이클릴은 (i) 각각의 고리가 비방향족이고 적어도 하나의 고리가 헤테로원자를 포함하는 고리 시스템, 예컨대, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로싸이엔일, 피롤리딘일, 피롤리돈일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 데카하이드로퀴놀린일, 옥사졸리딘일, 피페라진일, 다이옥산일, 다이옥솔란일, 다이아제핀일, 옥사아제핀일, 싸이아제핀일, 모폴린일, 및 퀴누클리딘일; (ii) 적어도 하나의 고리는 비방향족이고 헤테로원자를 포함하며, 적어도 하나의 다른 고리는 방향족 탄소 고리인 고리 시스템, 예컨대, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린일, 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린일; 및 (iii) 적어도 하나의 고리는 비방향족이고 헤테로원자를 포함하며, 적어도 하나의 다른 고리는 방향족이고 헤테로원자를 포함하는 고리 시스템, 예컨대, 3,4-다이하이드로-1H-피라노[4,3-c]피리딘, 및 1,2,3,4-테트라하이드로-2,6-나프티리딘을 포함한다.

[0088] “헤테로사이클릴알킬”은 헤테로사이클릴 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 지칭한다.

[0089] “사이아노”는 -CN 라디칼을 지칭한다.

[0090] “나이트로”는 $-NO_2$를 지칭한다.

[0091] “하이드록시” 또는 “하이드록실”은 -OH를 지칭한다.

[0092] “하이드록시알킬”은 하나 이상의 수소 원자가 하이드록시로 대체된 2가 알킬, 예컨대, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, 및 $-CH_2CH_2CH_2-$을 지칭하며, 모든 수소가 하이드록시로 대체되어 있는 알킬 모이어티를 포함한다.

[0093] “치환된”은, “선택적으로”라는 용어가 선행되는지 여부와 관계없이, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체로 대체됨을 의미한다. 달리 언급되지 않는 한, “선택적으로 치환된” 그룹은 각각의 그룹 치환 가능한 위치에 적합한 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조 중 하나 초과의 위치가 명시된 그룹으로부터 선택된 하나 초과의 그룹으로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 각 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 따라 구상된 치환체의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실현 가능한 화합물의 형성을 유도하는 조합이다. 용어 “안정한”은 본 명세서에 사용된 바와 같이, 생성, 검출 및 특정 구체예에서, 이의 회수, 정제, 및 본 명세서에 개시된 하나 이상의 목적을 위한 사용을 허용하는 조건을 겪을 때 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0094] 본 명세서에서 사용 시, 각각의 표현, 예컨대, 알킬, m, n, 등의 정의는, 임의의 구조에서 두 번 이상 발생하는 경우, 동일한 구조 내의 다른 곳에서의 정의와 독립적이도록 의도된다.

[0095] 본 발명의 특정 화합물은 구체적인 기하 또는 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 시스 및 트랜스-이성질체, R- 및 S-거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 이의 라세미 혼합물, 및 이의 다른 혼합물을 비롯한 모든 이러한 화합물을 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 고려한다. 추가의 비대칭 탄소 원자가 치환체 예컨대 알킬 그룹에 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체, 뿐만 아니라 이의 혼합물

은, 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

[0096] 예를 들어, 본 발명의 화합물의 특정 거울상 이성질체가 바람직한 경우, 이는 비대칭 합성, 또는 카이랄 보조제를 사용한 유도에 의해 제조될 수 있으며, 생성된 부분입체 이성질체 혼합물은 분리되고 보조 그룹은 절단되어 순수한 바람직한 거울상 이성질체를 제공한다. 택일적으로, 분자가 염기성 작용성 그룹, 예컨대 아미노 그룹, 또는 음이온 작용성 그룹, 예컨대 카복실 그룹을 포함하는 경우, 부분입체 이성질체 염은 적절한 광학-활성 산 또는 염기를 사용하여 제조된 후, 부분입체 이성질체는 분별 결정화 또는 기술 분야 내 잘 알려진 크로마토그래피 수단에 의해 분리되며, 이후 순수한 거울상 이성질체를 회수한다.

[0097] 달리 명시되지 않는 한, 개시된 화합물이 입체 화학을 명시하지 않으면서 구조에 의해 명명되거나 묘사되고 하나 이상의 카이랄 중심을 가지는 경우, 화합물의 가능한 모든 입체 이성질체, 뿐만 아니라 이의 거울상 이성질체를 나타내는 것으로 이해된다.

[0098] 조성물의 “거울상 이성질체 입체 순도(enantiomeric excess)” 또는 “% 거울상 이성질체 입체 순도”는 하기 나타난 식을 사용하여 계산될 수 있다. 하기 나타난 예시에서, 조성물은 90%의 하나의 거울상 이성질체, 예컨대, S 거울상 이성질체 및 10%의 다른 거울상 이성질체, 즉, R 거울상 이성질체를 포함한다.

[0099] ee = (90-10)/100 = 80%.

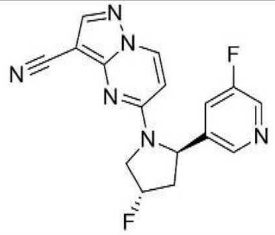
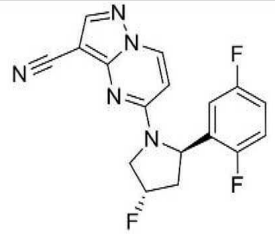
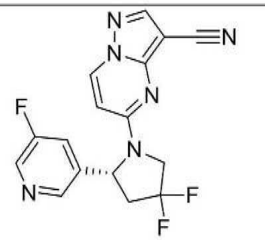
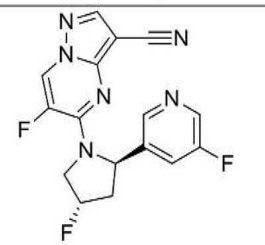
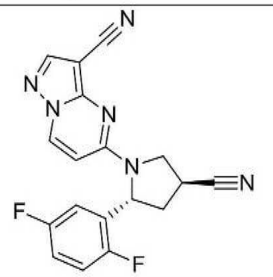
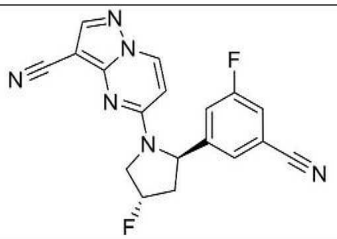
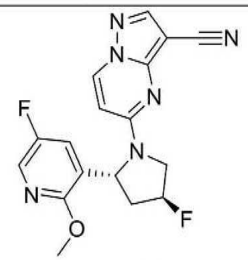
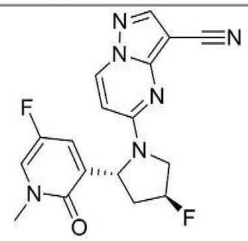
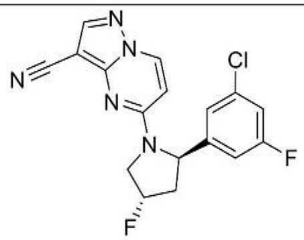
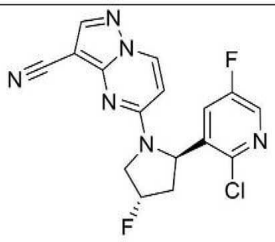
[0100] 이에 따라, 90%의 하나의 거울상 이성질체 및 10%의 다른 거울상 이성질체를 포함하는 조성물은 거울상 이성질체 입체 순도가 80%인 것이다.

[0101] 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물은 하나의 형태의 화합물, 예컨대, S-거울상 이성질체의 거울상 이성질체 입체 순도가 적어도 50%, 75%, 90%, 95%, 또는 99%일 수 있다. 달리 말하여, 이러한 화합물 또는 조성물은 R 거울상 이성질체보다 S 거울상 이성질체의 거울상 이성질체 입체 순도를 포함한다.

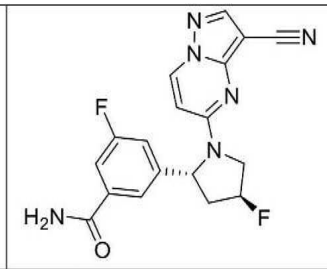
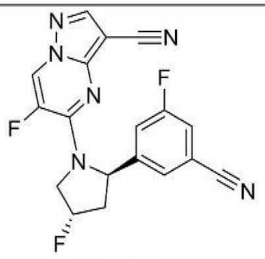
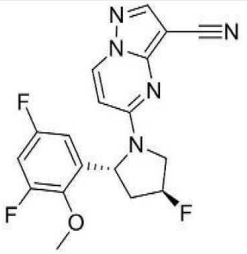
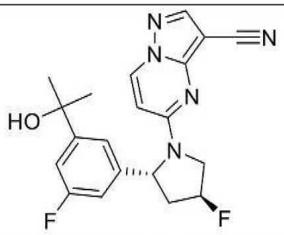
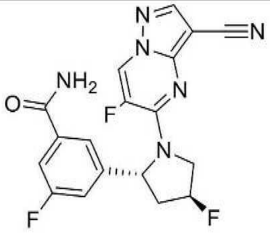
[0102] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 상기 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 원자 동위원소의 비자연적 부분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 이러한 화합물은 방사성 동위원소, 예컨대 예를 들어 중수소 ($^{2}H$), 삼중수소 ($^{3}H$), 탄소-13 ($^{13}C$), 또는 탄소-14 ($^{14}C$)로 방사성 표지될 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물이 모든 동위원소의 변형은, 방사성의 여부와 관계 없이, 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 본 명세서에 기재된 화합물의 모든 호변 이성질체 형태가 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

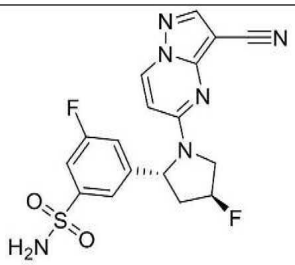
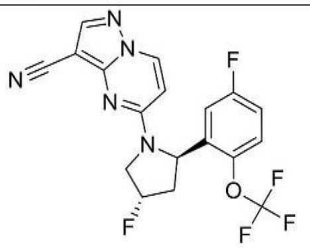
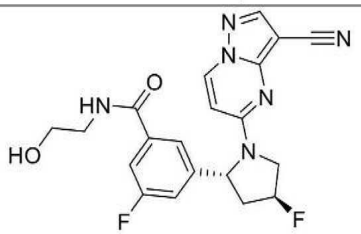
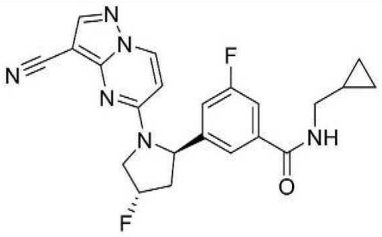
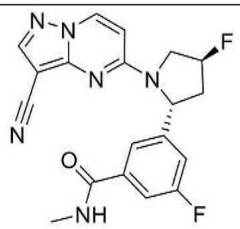
[0103] 이러한 화합물은 유리 염기로서 또는 염으로서 유용할 수 있다. 대표적인 염으로는 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 나이트레이트, 아세테이트, 발레레이트, 올리에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말리에이트, 퓨마레이트, 석시네이트, 타트레이트, 나프탈레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토바이오네이트, 및 라우릴설포네이트 염 등을 포함한다. (예를 들어, Berge et al. (1977) “Pharmaceutical Salts”, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19.를 참조한다)

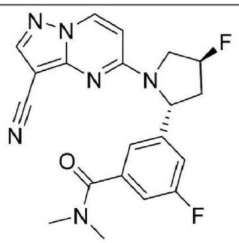
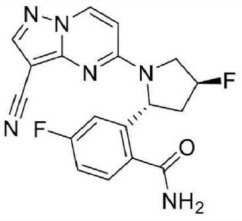
[0104] 하기 표 1은 본 명세서에 기재된 화합물의 구조를 나타낸다.

| 화합물 번호 | 구조 |
|---|---|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |
| 8 |  |
| 9 |  |
| 10 |  |

[0105]

| | |
|---|---|
| 11 |  |
| 12 |  |
| 13 |  |
| 14 |  |
| 15 |  |

| | |
|---|---|
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |
| 20 |  |

| | |
|---|---|
| 21 |  |
| 22 |  |

[0106] 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 본 명세서에 기재된 용도에 고려된다.

[0107] "약제학적으로 허용되는 염"은 생물학적 성질을 유지하면서 독성이 없거나 약제학적 용도에 바람직한 본 발명의 화합물의 임의의 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 염은 기술 분야 내 공지된 다양한 유기 및 무기 반대-

이온으로부터 유도될 수 있고 이를 포함할 수 있다. 이러한 염으로는 다음을 포함한다: (1) 유기 또는 무기 산의 산을 사용하여 형성된 산 부가 염으로서, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 설팜산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 트라이클로로아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜틸프로피온산, 글리콜산, 글루타르산, 피루브산, 젖산, 말론산, 석신산, 소르빈산, 아스코르브산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시 벤조일)벤조산, 피크르산, 신남산, 만델산, 프탈산, 라우르산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 1,2-에테인-다이설폰산, 2- 하이드록시에테인설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포르산, 캄포설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, tert-뷰틸아세트산, 라우릴황산, 글루콘산, 벤조산, 글루탐산, 하이드록시나프트산, 살리실산, 스테아르산, 사이클로헥실설팜산, 퀸산, 무콘산 및 등을 사용하여 형성된 산 부가 염; 또는 (2) 모체 화합물 내 존재하는 산성 양성자가 (a) 금속 이온으로 대체된 경우 생성된 염, 예컨대, 알칼리 금속 이온, 알칼리성 토금속 이온 또는 알루미늄 이온, 또는 알칼리 금속 또는 알칼리성 토금속 수산화물, 예컨대 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 리튬, 아연, 및 바륨 하이드록사이드, 암모니아에 의해 대체된 경우 생성된 염, 또는 (b) 유기 염기와 배위되는 경우 형성된 염, 예컨대 지방족, 지환족, 또는 방향족 유기 아민, 예컨대 암모니아, 메틸아민, 다이메틸아민, 다이에틸아민, 피콜린, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 에틸렌다이아민, 라이신, 알지닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-다이벤질에틸렌-다이아민, 클로로프로케인, 다이에탄올아민, 프로케인, N-벤질펜에틸아민, N- 메틸글루카민 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)-아미노메테인, 테트라메틸암모늄 하이드록사이드, 등과 배위하는 경우 형성된 염. 약제학적으로 허용되는 염은, 오직 예시로서, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 추가적으로 포함하며, 이러한 화합물이 염기성 작용기를 포함하는 경우, 비독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 타트레이트, 메실레이트, 베실레이트, 아세테이트, 말리에이트, 옥살레이트 등을 포함할 수 있다.

[0108] 약제학적 조성물

[0109] 본 발명의 약제학적 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 생리학적 또는 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 용어 “약제학적으로 허용되는 담체”는 임의의 대상 조성물 또는 이의 성분의 운반 또는 수송과 관련된 약제학적으로-허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 재료를 지칭한다. 각각의 담체는 대상 조성물 및 이의 성분과 상용성이 있으며, 환자에게 유해하지 않다는 의미에서 “허용 가능”해야 한다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예시로는 다음을 포함한다: (1) 당류, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스, 및 이의 유도체, 예컨대 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말 트래거캔스; (5) 맥아(malt); (6) 젤라틴; (7) 탈크; (8) 부형제, 예컨대 코코아버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩오일, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스터, 예컨대 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 아가(agar); (14) 완충제, 예컨대 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드; (15) 알긴산; (16) 파이로젠-없는 물; (17) 등장 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알콜; (20) 포스페이트 완충 용액; 및 (21) 다른 비-독성 적합성 물질에서 사용되는 약제학적 제제.

[0110] 본 발명의 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소으로, 좌제로, 비강으로, 구강으로, 질내로 또는 이식 저장소로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용 시, 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척추강내, 간내, 병소내 및 두개내 주사 또는 주입 기법을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내로 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사용 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 기술 분야 내 공지된 기법에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 내의 멸균 주사용 용액, 현탁액, 예를 들어, 1,3-뷰테인다이올 내의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 또한, 무균, 고정 오일은 용매 또는 현탁 매체로서 통상적으로 사용된다.

[0111] 이러한 목적을 위하여 합성된 모노- 또는 다이글리세라이드를 비롯한 임의의 블랜드 고정 오일이 사용될 수 있다. 지방산, 예컨대 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는, 올리브 오일 또는 피마자 오일과 같이 천연 약제학적으로-허용되는 오일로서 주사용 제제 내에 유용하며, 이의 폴리옥시에틸화 버전 내에서 특히 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 예컨대 카복시메틸 셀룰로스, 또는 에멀젼 및 현

탁액을 비롯한 약제학적으로 허용되는 투약 형태의 제제에 일반적으로 사용되는 유사 분산제를 포함할 수 있다. 일반적으로 사용되는 다른 계면 활성제, 예컨대 Tween, Spans, 그리고 약제학적으로 허용되는 고체, 액체, 또는 다른 투약 형태의 제조에 일반적으로 사용되는 다른 유화제 또는 생체이용률 향상제가 또한 제제화의 목적으로 사용될 수 있다.

[0112] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 임의의 경구 허용되는 투약 형태로 경구 투여될 수 있으며, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 수용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 경구용 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트가 또한 일반적으로 첨가된다. 캡슐 형태로의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제로는 락토스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 에멀전화제 및 현탁화제와 조합된다. 원하는 경우, 특정 감미제, 착향제 또는 착색제가 또한 첨가될 있다.

[0113] 택일적으로, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이는 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이고, 이에 따라 직장에서 녹아 약물을 방출하는, 적합한 비자극성 부형제와 상기 제제를 함께 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 재료로는 코코아 버터, 비즈왁스 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0114] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은, 특히 치료 표적이 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 포함하는 국소 적용에 의해 쉽게 접근가능한 영역 또는 장기를 포함하는 경우, 국소적으로 투여될 수 있다. 적절한 국소 제제는 이러한 영역 또는 장기 각각에 대해 용이하게 제조된다. 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌제 제제(상기 참조) 또는 관장 제제 내에서 실행될 수 있다. 국소-경피 패치가 또한 사용될 수 있다.

[0115] 국소 적용을 위해, 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 담체 내에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 포함하는 적합한 연고 내에 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체로는, 미네랄 오일, 액체 원유, 백색 원유(white petrolatum), 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 에멀전화 왁스 및 물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 택일적으로, 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 포함하는 적합한 로션 또는 크림으로 제제화될 수 있다. 적합한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스터 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0116] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학 제제화 분야에 공지된 기법에 따라 제조되며, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체 이용률을 향상시키는 흡수 촉진제, 플루오로탄소, 및/또는 다른 종래의 가용화제 또는 분산제를 사용하여, 식염수 내 용액으로서 제조될 수 있다.

[0117] 단일 투약 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 발명의 화합물의 양은, 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다.

[0118] 투여량

[0119] 본 발명의 화합물을 비롯한 약제학적으로 허용되는 염 및 중수소화 변이체의 독성 및 치료학적 효능은, 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 의해 측정될 수 있다. $LD_{50}$은 집단의 50%에 치명적인 용량이다. $ED_{50}$은 집단의 50%에서 치료학적으로 효과적인 용량이다. 독성 및 치료학적 효과 간의 용량 비율 ($LD_{50}$/ $ED_{50}$)이 치료 지수(therapeutic index)이다. 치료 지수가 큰 화합물이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 화합물이 사용될 수 있지만, 비감염 세포에 대한 잠재적 손상을 최소화하고 부작용을 감소시키기 위해, 이러한 화합물이 영향을 받은 조직의 부위를 표적화 하는 전달 시스템을 설계하는 데 주의를 기울여야 한다.

[0120] 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득한 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투여량 범위를 공식화하는데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 독성이 거의 없거나, 또는 전혀 없는 $ED_{50}$를 포함하는 농도를 순환 범위 내에 있을 수 있다. 투여량은 사용된 투약 형태 및 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 달라질 수 있다. 임의의 화합물에 있어서, 치료학적 효과적인 용량은 세포 배양 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 용량은 세포 배양에서 결정된 $IC_{50}$ (즉, 증상의 절반-최대 저해를 달성하는 시험 화합물의 농도)를 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하기 위해 동물 모델에서 공식화될 수 있다. 이러한 정보는 인간에서 유용한 투여량을 더욱 정확하게 측정하기 위해 사용될 수 있다. 혈장 내 수준은, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0121] 또한, 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 요법은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이요법, 투여 시간, 배출율, 약물 병용, 및 치료 전문의의 판단 및 치료되는 특정 질병의 중증도를 포함하는, 다양한 인자에 의존할 것임을 이해해야 한다. 조성물 내 본 발명의 화합물의 양은 또한 조성물 내 특정 화합물에 의존할 것이다.

[0122] 치료

[0123] NTRK 융합체는 여러 유형의 암에 관련되어 있다. 이러한 융합체는 천연형 또는 야생형 형태의 수용체와 동일한 비손상NTRK 키네이스 도메인을 보유하고; 이에따라, 본 명세서에서 사용 시, 야생형 NTRK와 동일한 키네이스 도메인을 가지는 임의의 NTRK 단백질 (NTRK1, 2 또는 3)은 “야생형 NTRK”로서 지칭될 것이다. NTRK 키네이스 도메인에서 돌연변이가 발생하여, 키네이스 저해제 치료에 내성을 가지는 돌연변이를 초래할 수 있다. 이러한 내성 돌연변이는 구조 생물학 및 전산 분석을 사용하여, 뿐만 아니라 서열 변화에 따라 상이한 아미노산에 대한 코돈을 생성하는 코돈 서열을 검사함으로써 예측될 수 있다. 택일적으로, 주어진 저해제에 대한 내성 돌연변이는 (예컨대, NTRK 야생형 저해제로 공지된) 저해제를 투여하고 세포를 돌연변이-촉진제, 예컨대 ENU (N-에틸-N-나이트로소우레아)에 노출함으로써 실험적으로 식별될 수 있다. 세포를 세척한 다음, 선택한 화합물의 농도를 증가시키면서 (2-100X 증식 $IC_{50}$) 플레이팅한다. 세포 성장한 웰을 3-4 주 후 수집한다. 특히, 글리신으로부터 아르기닌 잔기로의 변화를 일으키는 NTRK 융합체 내 아미노 산 위치 595 (NTRK1 wt 번호 매김)에서의 돌연변이 (지금까지 'G595R'로 지칭)가 두 방법 모두를 통해 확인되었다. 이러한 돌연변이는 이후 임상 평가되는 두 개의 NTRK 저해제에 대해 상당한 내성을 부여하는 것으로 입증되었다 (하기 표에 나타냄). 표에 나타난 바와 같이, 화합물은 야생형 NTRK에 대해 활성이지만, NTRK 융합체의 G595R 돌연변이 형태에 대해서는 현저히 낮은 활성을 가진다.

[0124]

| 화합물 | NTRK 중량% 효소 검정 $IC_{50}$ (nM) | NTRK 중량% 세포 $GI_{50}$ (nM) | NTRK G595R 세포 $GI_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|
| 엔트렉티닙 | 0.6 | 2 | 2700 |
| TSR-011 | 2.3 | 32 | 12000 |
| 크리조티닙 | 9.3 | 0.20 | 9000 |

[0125] 본 발명은 야생형 NTRK 및 G595R 돌연변이를 비롯한 이의 돌연변이 모두를 저해하는 화합물을 제공한다. 게다가, 저해제는 다른 키네이스 보다 야생형 NTRK에 대해 선택적일 수 있어, 다른 키네이스의 저해와 관련된 독성을 감소시킨다. 야생형 및 돌연변이 NTRK에 대한 활성으로 인해, 본 명세서에 기재된 화합물은 비정상적 NTRK 활성과 관련된 병태를 가지는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 또한 상기 화합물은 다양한 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 암은 비-소세포 폐암, 유방암, 흑색종, 저급 및 고급 신경교종, 교모세포종, 소아 별아교세포종, 대장암, 갑상선암, 췌장암, 담관암, 두경부암, 일차성 뇌종양 (primary CNS tumor), 담관암종, 급성 골수 백혈병, 유방암, 침샘암, 육종 및 스피트조이드 종양(spitzoid neoplasm)으로부터 선택된다.

[0126] 상기 화합물은 또한 야생형 NTRK 저해제에 대해 내성을 가지는 환자, 또는 NTRK의 돌연변이 형태, 예컨대 G595R 돌연변이를 가지는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 방법은 NTRK 내성 돌연변이에 대해 활성인 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. “활성”은, 적어도 하나의 내성 돌연변이에 대하여 생화학적 검정으로 측정된 경우 $IC_{50}$가 1 μM, 500 nM, 250 nM, 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 또는 5 nM 미만인 화합물을 의미한다.

[0127] 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 단독으로, 또는 다른 NTRK-조절 화합물, 또는 다른 치료제를 비롯한 다른 화합물과 병용으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발병의 화합물 또는 조성물은 카보잔티닙 (COMETRIQ), 반데타닙 (CALPRESA), 소라페닙 (NEXAVAR), 수니티닙 (SUTENT), 레고라페닙 (STAVARGA), 포나티닙 (ICLUSIG), 베바시주맙 (AVASTIN), 크리조티닙 (XALKORI), 또는 게피티닙 (IRESSA)로부터 선택되는 하나 이상의 화합물과 병용으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 조성물은 동일한 또는 상이한 투여 경로에 의해 다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 다른 치료제와 함께 단일 제제로 포함되거나 별도의 제제로 포함될 수있다.

[0128] 합성

[0129] 본 발명의 화합물을 비롯한 이의 염 및 N -산화물은 공지된 유기 합성 기법을 사용하여 제조될 수 있고, 다수의 가능한 임의의 합성 경로, 예컨대 하기 반응식에 따라 합성될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기 합성 분야의 당업자에게 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예컨대, 용매의 동결 온도 내지 용매의 비등 온도의 범위일 수 있는 온도에서, 출발 물질(반응물), 중간체, 또는 생성물과 실질적으로 비활성일 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 하나 초과의 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 의존하여, 특정 반응 단계에 적합한 용매는 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0130] 본 발명의 화합물의 제조는 다양한 화학적 그룹의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성, 및 적절한 보호 그룹의 선택은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호 그룹의 화학은, 예를 들어, Wuts and Greene, Protective Groups Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2006)에서 확인할 수 있으며, 상기 문헌은 본 명세서에 그 전체가 참조 문헌으로 포함된다.

[0131] 반응은 기술 분야 내 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 분광적 수단, 예컨대 핵 자기 공명 (NMR) 분광기 (예컨대, $^{1}H$ 또는 $^{13}C$), 적외선(IR) 분광기, 분광 측정기 (예컨대, UV-가시광선), 질량 분석기 (MS), 또는 by 크로마도그래피 방법 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 또는 박막 크로마토그래피 (TLC)에 의해 모니터링될 수 있다.

[0132] 화합물 특성화를 위한 분석 기기 및 방법:

[0133] LC-MS: 달리 지시되지 않는 한, 모든 액체 크로마토그래피-질량 분석기 (LC-MS) 데이터 (순도 및 동일성을 분석한 샘플)는 섭씨 22.4도에서 Agilent Poroshel 120 (EC-C18, 2.7 um 입자 크기, 3.0 x 50 mm 크기) 역상 컬럼이 장착되고, ES-API 이온화를 사용하는 Agilent 모델 6120 질량 분광계를 사용하여 Agilent 모델-1260 LC 시스템으로 수득하였다. 이동상은 물 중의 0.1% 폼산 및 아세토나이트릴 중의 0.1% 폼산의 용매 혼합물로 구성된다. 4 분에 과정에 걸쳐 95% 수성/5% 유기 이동상 내지 5% 수성/95% 유기 이동상의 일정한 구배를 사용하였다. 유속은 1mL/분으로 일정하였다.

[0134] 분취 LC-MS: 분취 HPLC는 섭씨 22.4도에서 Luna 5u C18(2) 100A, AXIA가 패킹되고, 250 x 21.2 mm 역상 컬럼이 장착된 Shimadzu Discovery VP® 분취 시스템에서 수행하였다. 이동상은 물 중의 0.1% 폼산 및 아세토나이트릴 중의 0.1% 폼산의 용매 혼합물로 구성된다. 25 분에 과정에 걸쳐 95% 수성/5% 유기 이동상 내지 5% 수성/95% 유기 이동상의 일정한 구배를 사용하였다. 유속은 20 mL/분으로 일정하였다. 마이크로파에서 수행되는 반응은 Biotage Initiator 마이크로파 에서 수행하였다.

[0135] 카이랄 HPLC: 카이랄 혼합물 분리를 위한 분취 HPLC는 Chiralpak AS-H 컬럼 (5 mm, 3.0 cm 내경 x 25 cm 길이)가 장착된 Thar SFC Pre-80 기기에서 수행하였다. 이동상은 SFC $CO_2$ (A) 및 MeOH/0.1% $NH_4OH$ (B)으로 구성되었다. 67% 내지 33% (B)의 일정한 구배를, 시스템 배압이 100 bar이며, 유속이 65 g/분으로 유지하였다. 분리 과정은 220 nm의 파장에서 UV 검출에 의해 모니터링하였다.

[0136] 실리카 겔 크로마토그래피: 실리카 겔 크로마토그래피는 Teledyne Isco CombiFlash® Rf 장치 또는 Biotage® Isolera Four 장치에서 수행하였다.

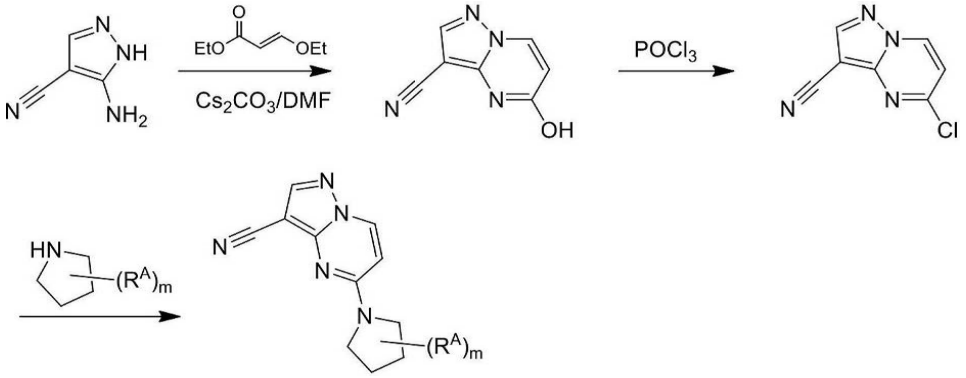
[0137] 양성자 NMR: 달리 지시되지 않는 한, 모든 $^{1}H$ NMR 스펙트럼은 Varian 400 MHz Unity Inova 400 MHz NMR 기기 (획득 시간 = 1 초 지연과 함께 3.5 초; 16 내지 64 스캔)을 사용하여 획득하였다. 특성화되는 경우, 모든 양성자는 잔여의 DMSO (2.50 ppm)에 대하여 백만분율 (parts-per million, ppm)으로서 DMSO-$d_6$ 용매로 기록된다.

[0138] **실시예**

[0139] 다음의 실시예는 예시를 위한 것으로, 어떠한 방식으로도 제한하고자 의도되지 않는다.

[0140] 하기 반응식은 본 발명의 화합물의 제조와 관련된 일반적인 지침을 제공하고자 함이다. 당업자는 본 발명의 다양한 화합물을 제조하기 위해 유기 화학의 일반적인 지식을 사용하여 반응식에 나타난 제조법을 변형 또는 최적화할 수 있음을 이해할 것이다.

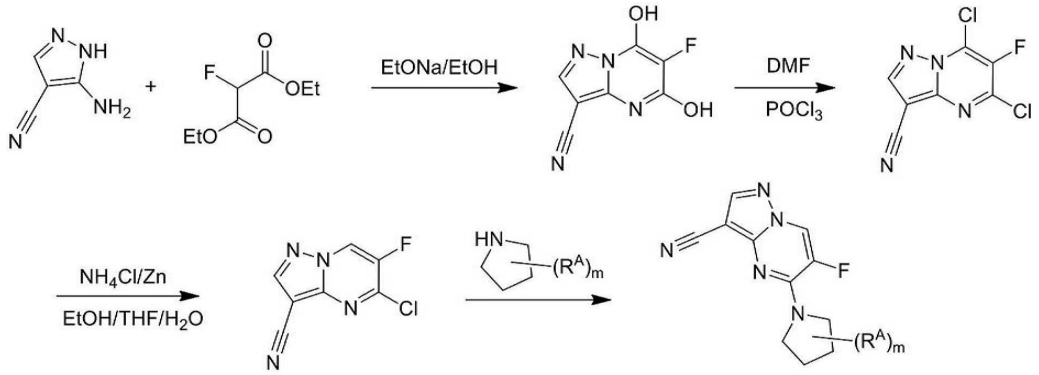
[0141] 합성 프로토콜 1



[0142]

[0143] 일반적인 합성 프로토콜 1은 열적 조건 하에서 염기, 예컨대 세슘 카보네이트의 존재하에 5-5-아미노-1H-피라졸-4-카보나이트릴 및 에틸 (E)-3-에톡시아크릴레이트 또는 적합한 등가물의 고리화를 통한, 하이드록시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴의 형성을 포함한다. 하이드록실 그룹은 포스포러스 옥시클로라이드와의 반응에 의해 이탈 그룹 예컨대 클로라이드로 전환된다. 클로로 그룹은 염기, 예컨대 DIPEA의 존재하에 용매, 예컨대 다이옥세인 또는 n-뷰탄올에서, 또는 예컨대, Buchwald 조건하에서 Pd-촉매를 사용한 크로스-커플링을 통해 아민으로 대체되어, 원하는 생성물을 수득한다.

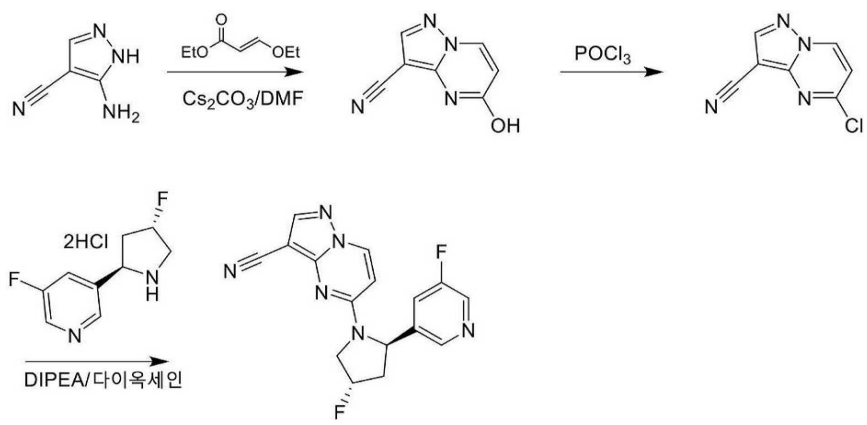
[0144] 합성 프로토콜 2



[0145]

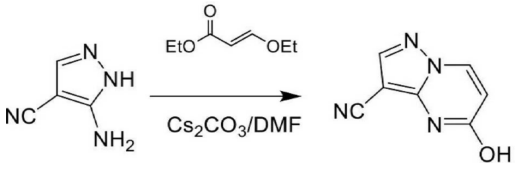
[0146] 일반적인 합성 프로토콜 2는 5-아미노-1H-피라졸-4-카보나이트릴 및 다이에틸 2-플루오로말로네이트, 또는 적합한 등가물의 고리화를 통한, 6-플루오로-5,7-다이하이드록시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴의 형성을 포함한다. 하이드록실 그룹은 포스포러스 옥시클로라이드와의 반응에 의해 클로라이드로 전환된다. 7-클로로 그룹은 환원제, 예컨대 아연의 존재하에 5-클로로 그룹의 존재하에 선택적으로 환원될 수 있다. 남아있는 클로로 그룹은 염기, 예컨대 DIPEA의 존재하에 용매, 예컨대 다이옥세인 또는 n-뷰탄올에서, 또는 예컨대, Buchwald 조건하에서 Pd-촉매를 사용한 크로스-커플링을 통해 아민으로 대체되어, 원하는 생성물을 수득한다.

[0147] **실시예 1: 5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (화합물 1)**



[0148]

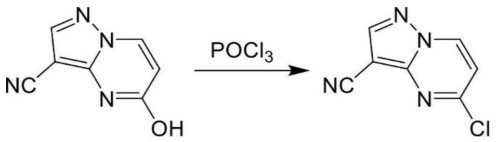
[0149] 단계 1: 5-하이드록시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴의 합성




[0150]

[0151] DMF (350.00 mL) 중의 5-아미노-1H-피라졸-4-카보나이트릴 (10.00 g, 92.51 mmol)의 혼합물에 에틸 (E)-3-에톡시아크릴레이트 (13.34 g, 92.51 mmol) 및 $Cs_2CO_3$ (60.38 g, 185.02 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS가 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 반응 혼합물을 25 ℃로 냉각시킨 다음, 물 (300 mL)에 첨가하고, pH = 4까지 HCl (1 M)으로 산성화한 다음, 여과하였다. 여과 케이크를 진공하에 건조시켜, 백색 고체로서 5-하이드록시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (10.00 g, 수율: 67.51%).

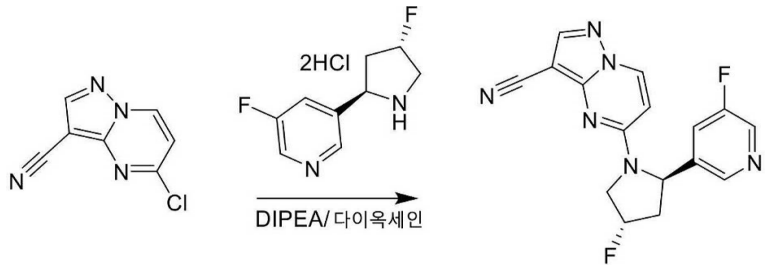
[0152] 단계 2: 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴의 합성




[0153]

[0154] $POCl_3$ (200.00 mL) 중의 5-하이드록시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (10.00 g, 62.45 mmol)의 혼합물을 4 시간 동안 150 ℃로 가열하였다. TLC (PE:EtOAc = 1:1)가 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 혼합물을 농축하여 $POCl_3$를 제거한 다음, DCM (100 mL)에 용해시키고, 농축하고 실리카 겔 (DCM)상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (6.00 g, 수율: 53.80%).

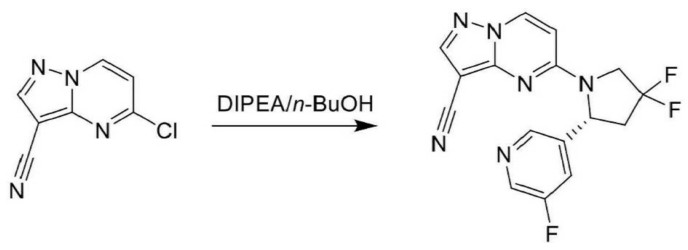
[0155] 단계 3: 5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴의 합성




[0156]

[0157] 다이옥세인 (6.00 mL) 중의 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (86.00 mg, 334.49 umol, 1.20 당량) 및 3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)피리딘 HCl (49.78 mg, 278.74 umol, 1.00 당량)의 혼합물에 DIPEA (108.07 mg, 836.23 umol, 3.00 당량)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 130 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 산성 분취-HPLC로 정제하여, 황색 오일로서 5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (90.60 mg, 163.43 umol, 수율: 58.63%).

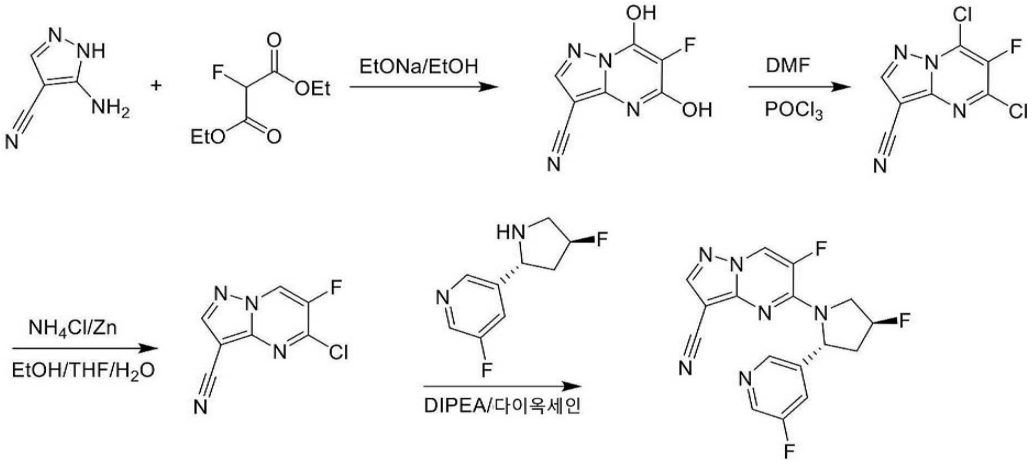
[0158] **실시예 2: (R)-5-(4,4-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (화합물 3)**




[0159]

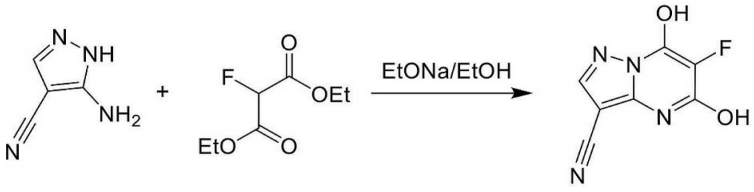
[0160] n-BuOH (2.00 mL) 중의 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (40.00 mg, 223.99 umol, 1.00 당량) 및 3-[(2R)-4,4-다이플루오로피롤리딘-2-일]-5-플루오로-피리딘 (61.62 mg, 223.99 umol, 1.00 당량)의 혼합물에 DIPEA (144.74 mg, 1.12 mmol, 5.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 미정제 생성물을 산성 분취-HPLC (TFA 시스템)으로 정제하였다. 갈색 고체로서 (R)-5-(4,4-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (48.70 mg, 85.09 umol, 수율: 38%).

[0161] **실시예 3: 6-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (화합물 4)**




[0162]

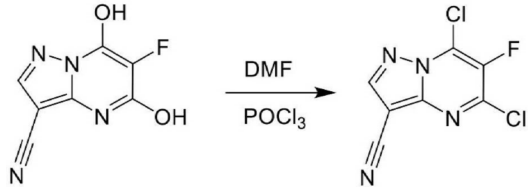
[0163] 단계 1: 6-플루오로-5,7-다이하이드록시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴




[0164]

[0165] 20 ℃에서 무수 EtOH (100.00 mL) 중의 새롭게 제조된 NaOEt (4.34 g, 63.83 mmol, 1.38 당량)의 혼합물에 5-아미노-1H-피라졸-4-카보나이트릴 (5.00 g, 46.25 mmol, 1.00 당량) 및 다이에틸 2-플루오로말로네이트 (8.65 g, 48.56 mmol, 1.05 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120 ℃에서 32 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축하여 EtOH를 제거하고, 생성된 잔여물을 물 (50 mL)에 용해시켰다. 물층을 HCl (1 M)을 사용하여 pH = 2~3으로 산성화하고 백색 침전물을 생성하였다. 여과에 의해 고체를 수집하고 진공하에 건조하여, 백색 고체로서 미정제 6-플루오로-5,7-다이하이드록시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (4.00 g, 수율: 44.54%). $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.92 (s, 1H).

[0166] 단계 2: 5,7-다이클로로-6-플루오로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴

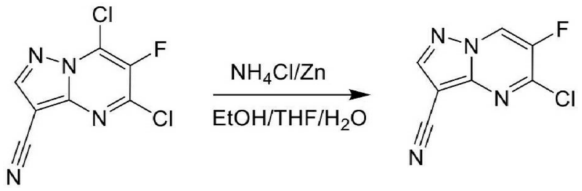



[0167]

[0168] $POCl_3$ (80.00 mL) 중의 6-플루오로-5,7-다이하이드록시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (4.00 g, 20.61 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 DMF (150.61 mg, 2.06 mmol, 158.53 uL, 0.10 당량)를 첨가하고, 혼합물을 16 시간 동안 100 ℃로 가열하였다. 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 (DCM) 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서 5,7-다이클로로-6-플루오로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (1.30 g, 수율: 27.32%). $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 8.48 (s,

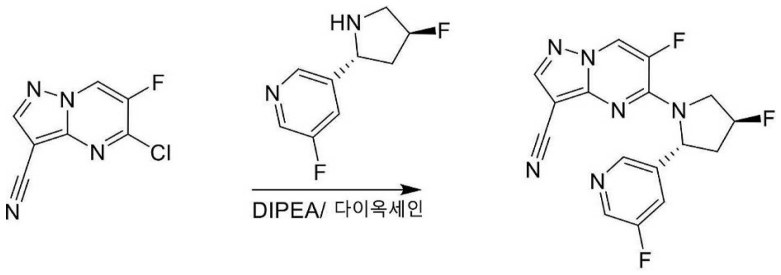
1H).

[0169] 단계 3: 5-클로로-6-플루오로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴

[0170] 

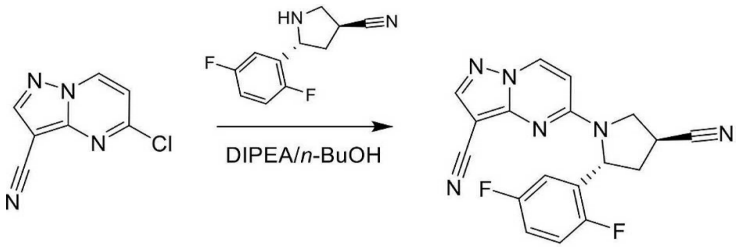

[0171] EtOH/THF/$H_2O$ (50.00 mL, V/V/V = 3/1/2) 중의 5,7-다이클로로-6-플루오로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (1.30 g, 5.63 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 Zn 분말 (1.84 g, 28.14 mmol, 5.00 당량) 및 $NH_4Cl$ (1.20 g, 22.51 mmol, 786.96 uL, 4.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20 ℃에서 0.1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 EtOH 및 THF를 제거하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL*2)으로 추출하고, 유기층을 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 농축하여, 황색 고체로서 5-클로로-6-플루오로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (1.00 g, 미정제). $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 8.75 (d, 1H, $J$ = 2.4 Hz), 8.40 (s, 1H).

[0172] 단계 4: 6-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴

[0173] 


[0174] 다이옥세인 (5.00 mL) 중의 5-클로로-6-플루오로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (200.50 mg, 1.02 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 DIPEA (395.47 mg, 3.06 mmol, 3.00 당량) 및 3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)피리딘 (187.87 mg, 1.02 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC (TFA 시스템)으로 정제하여, 황색 오일로서 6-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (163.30 mg, 수율: 46.50%).

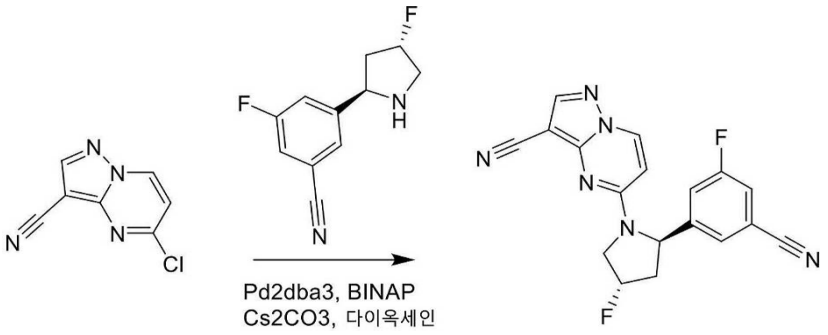
[0175] **실시예 4: 5-((2R,4S)-4-사이아노-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (화합물 5)**

[0176] 


[0177] n-BuOH (3.00 mL) 중의 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (50.00 mg, 279.99 umol,)의 혼합물에 DIPEA (72.37 mg, 559.98 umol) 및 (3S,5R)-5-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-카보나이트릴 (58.30 mg, 279.99 umol)을 첨가하였다. 혼합물을 100 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 중성 분취-HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 5-((2R,4S)-4-사이아노-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (10.60 mg, 30.26 umol, 수율: 10.81%).

[0178] **실시예 5: 5-((2R,4S)-2-(3-사이아노-5-플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카**

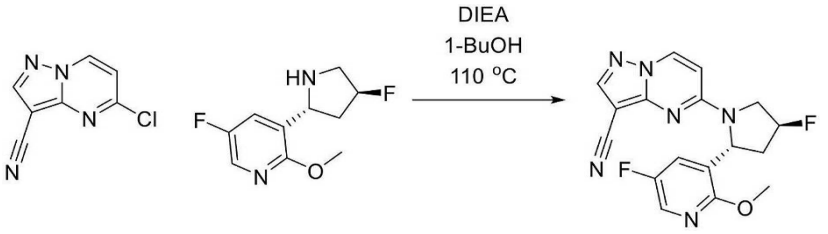
보나이트릴 (화합물 6)




[0179]

[0180] 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (0.075 g, 0.420 mmol), 3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)벤조나이트릴 (0.096 g, 0.462 mmol) 및 Cs2CO3 (0.411 g, 1.260 mmol)를 다이옥세인 (2 ml)에 용해시켰다. Pd2(dba)3 (0.038 g, 0.042 mmol) 및 BINAP (0.052 g, 0.084 mmol)를 첨가하고, 110 ℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 진공하에 용매를 제거하였다. 잔여물을 역상 크로마토그래피 (0-100% ACN/H2O)를 통해 정제하여, 백색 발포체로서 5-((2R,4S)-2-(3-사이아노-5-플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (0.015 g, 0.043 mmol, 10.20 % 수율).

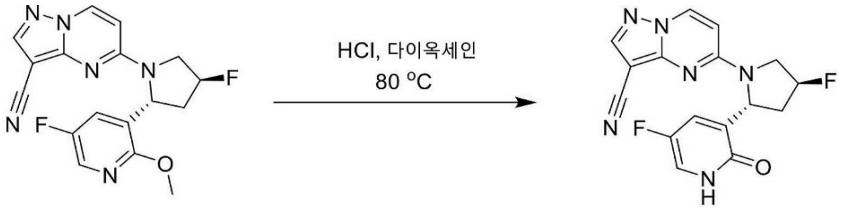
[0181] **실시예 6: 5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (화합물 7)**




[0182]

[0183] 마이크로파 반응기에서, n-뷰탄올 (2.5 mL) 중의 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (88.5 mg, 0.50 mmol), 5-플루오로-3-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-2-메톡시피리딘 하이드로클로라이드 (124 mg, 0.50 mmol) 및 DIEA (0.26 mL, 1.50 mmol)의 혼합물을 60 분간 110 ℃에서 가열하였다. 혼합물을 농축하여 용매를 제거하고 잔여물을 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (168 mg, 수율: 95%).

[0184] **실시예 7: 5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (화합물 8)**

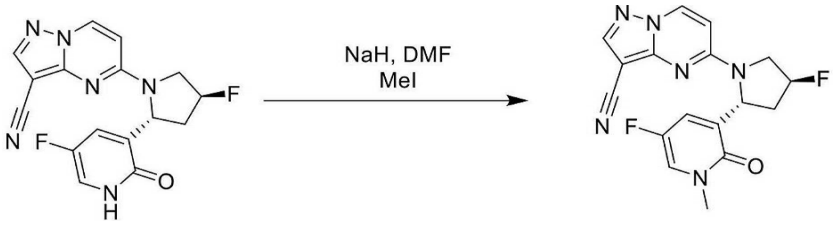



[0185]

[0186] 단계 1: 5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴

[0187] 다이옥세인 (1.2 mL) 중의 5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (110 mg, 0.31 mmol) 및 다이옥세인 중의 HCl (4M, 0.4 mL, 1.50 mmol)의 혼합물을 8 시간 동안 85 ℃에서 가열하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 퀜칭하고 EtOAc으로 추출하였다. 조합된 유기층을 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 농축하여, 미정제 생성물을 수득하였고, 이를 추가적으로 정제하지 않고 다음 단계로 진행하였다. 0 ℃에서 DMF (1.5 mL) 중의 5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (100 mg, 0.29 mmol)의 용액에

NaH (60% 분산, 14 mg, 0.35 mmol)를 첨가하고, 용액을 15 분간 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 다시 0 ℃으로 냉각하고, MeI (0.022 mL, 0.35 mmol)를 첨가하고 밤새 실온으로 가온하였다. LCMS는 출발 물질이 소비되었음을 나타냈다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (2x)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물 (3x)로 세척하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 농축하여 미정제 생성물을 수득하였고, 이를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 수득하였다 (86 mg, 수율: 83%).



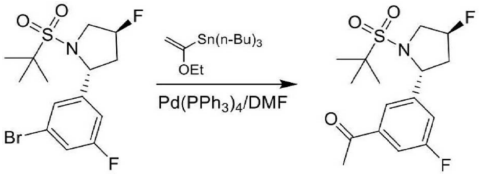

[0188]

[0189] 단계 2: 5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴의 합성

[0190] 0 ℃에서 DMF (1.5 mL) 중의 5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (100 mg, 0.29 mmol)의 용액에 NaH (60% 분산, 14 mg, 0.35 mmol)를 첨가하고, 용액을 15 분간 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 다시 0 ℃으로 냉각하고, MeI (0.022 mL, 0.35 mmol)를 첨가하고 밤새 실온으로 가온하였다. LCMS는 출발 물질이 소비되었음을 나타냈다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (2x)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물 (3x)로 세척하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 농축하여 미정제 생성물을 수득하였고, 이를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (86 mg, 수율: 83%).

[0191] **실시예 8: 5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로-5-(2-하이드록시프로페인-2-일)페닐) 피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (화합물 14)**

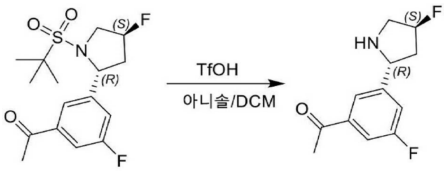
[0192] 단계 1: 1-(3-((2R,4S)-1-(tert-뷰틸설폰일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로페닐) 에테인-1-온




[0193]

[0194] 톨루엔 (5.00 mL) 중의 (2R,4S)-2-(3-브로모-5-플루오로페닐)-1-(tert-뷰틸설폰일)-4- 플루오로피롤리딘 (200.00 mg, 523.20 umol, 1.00 당량)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$ (60.46 mg, 52.32 umol, 0.10 당량) 및 트라이뷰틸(1-에톡시바이닐)스타난 (226.74 mg, 627.84 umol, 211.91 uL, 1.20 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 $N_2$ 하의 110 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취-TLC (PE:EtOAc = 3:1)으로 정제하여, 황색 오일로서 1-(3-((2R,4S)-1-(tert-뷰틸설폰일)-4- 플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에테인-1-온을 수득하였다 (150.00 mg, 434.28 umol, 수율: 83.00%).

[0195] 단계 2: 1-(3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)페닐)에테인-1-온

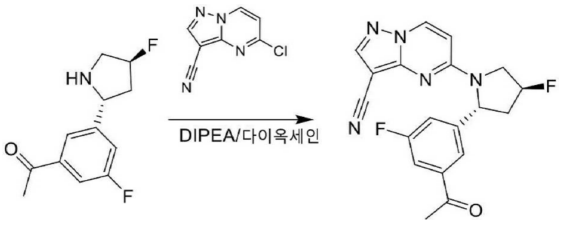



[0196]

[0197] -40 ℃에서 DCM (5.00 mL) 중의 TfOH (195.53 mg, 1.30 mmol, 115.02 uL, 3.00 당량)의 혼합물에 아니솔 (70.44 mg, 651.42 umol, 70.44 uL, 1.50 당량)을 첨가하였다. 다음으로, DCM (5.00 mL) 중의 1-(3-((2R,4S)-1-(tert-뷰틸설폰일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로페닐)에테인-1-온 (150.00 mg, 434.28 umol, 1.00

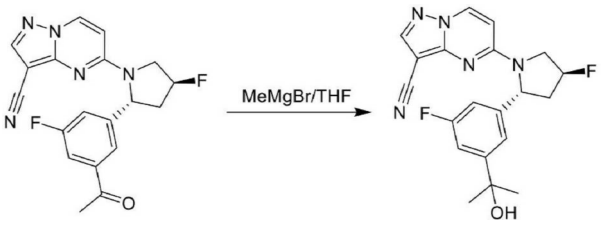
당량)의 용액을 상기 용액에 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 25 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC (PE:EtOAc = 3:1)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 포화 $K_2CO_3$ 수용액 (3 mL)을 혼합물에 첨가한 다음, 이를 DCM (3 mL * 2)으로 추출하였다. 유기층을 농축하여, 황색 오일로서 1-(3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)페닐)에테인-1-온을 수득하였다 (100.00 mg, 미정제).

[0198] 단계 3: 5-((2R,4S)-2-(3-아세틸렌-5-플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리미딘-3-카보나이트릴

[0199] 


[0200] 다이옥세인 (5.00 mL) 중의 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (80.00 mg, 447.98 umol, 1.00 당량)의 혼합물에 DIPEA (173.69 mg, 1.34 mmol, 234.72 uL, 3.00 당량) 및 1-(3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)페닐)에테인-1-온 (99.89 mg, 443.50 umol, 0.99 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취-TLC (PE:EtOAc = 1:1)으로 정제하여, 황색 오일로서 5-((2R,4S)-2-(3-아세틸렌-5-플루오로페닐)- 4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (100.00 mg, 272.22 umol, 수율: 60.77%).

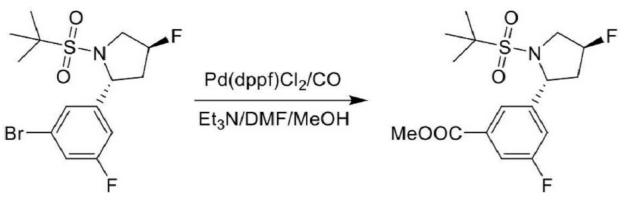
[0201] 단계 4: 5-((2R,4S)-4-플루오로-2-(3-플루오로-5-(2-하이드록시프로페인-2-일)페닐)피롤리딘- 1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴

[0202] 


[0203] -78 ℃에서 THF (5.00 mL) 중의 5-((2R,4S)-2-(3-아세틸렌-5-플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (50.00 mg, 136.11 umol, 1.00 당량)의 혼합물에 MeMgBr (3 M, 136.11 uL, 3.00 당량)을 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. HPLC는 출발 물질이 약 60% 소비되었음을 나타냈다. 혼합물을 MeOH (2 mL)에 첨가한 다음 농축하여, 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC (TFA)로 정제하여, 백색 고체로서5-((2R,4S)-4-플루오로- 2-(3-플루오로-5-(2-하이드록시프로페인-2-일)페닐)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (14.00 mg, 36.52 umol, 수율: 26.83%). $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ ppm 8.35 (br.s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, $J$ = 8.0 Hz), 6.91 (d, 1H, $J$ = 8.8 Hz), 6.17 (br.s, 1H), 5.42 (d, 1H, $J$ = 52.4 Hz), 5.23 (br.s, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 2.91 (br.s, 1H), 2.31-2.17 (m, 1H), 1.47 (d, 6H, $J$ = 3.6 Hz). MS 계산치: 383.4, MS 실제 수치: 384.1, 406.0 ($[M+1]^+$ 및 $[M+23]^+$).

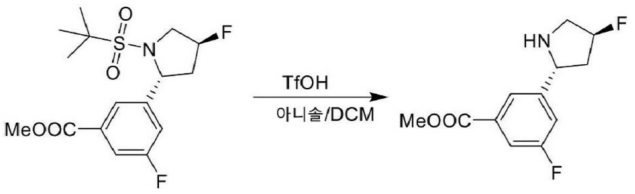
[0204] **실시예 9: 3-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4-플루오로피롤리딘- 2-일)-5-플루오로-N-메틸벤즈아마이드(화합물 20)**

[0205] 단계 1: 메틸 3-((2R,4S)-1-(tert-뷰틸설폰일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로벤조에이트

[0206] 

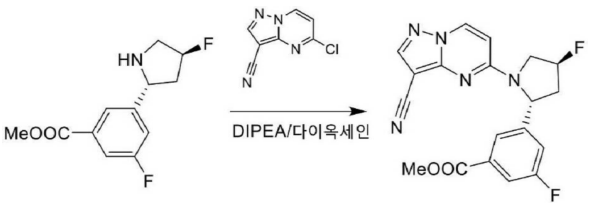
[0207] MeOH (10.00 mL) 중의 (2R,4S)-2-(3-브로모-5-플루오로페닐)-1-(tert-뷰틸설폰일)- 4-플루오로피롤리딘 (2.00 g, 5.23 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 $Et_3N$ (1.59 g, 15.70 mmol, 3.00 당량), $Pd(dppf)Cl_2$ (191.41 mg, 261.60 umol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 CO (50 Psi) 하의 70 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여과액을 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 (PE:EtOAc = 15:1-8:1)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 적색 고체로서 메틸 3-((2R,4S)-1-(tert-뷰틸설폰일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로벤조에이트를 수득하였다 (1.20 g, 3.32 mmol, 수율: 63.46%).

[0208] 단계 2: 메틸 3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)벤조에이트

[0209] 

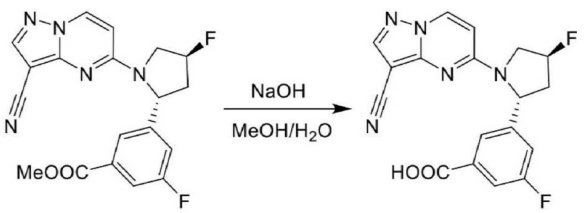

[0210] -40 ℃에서 DCM (50.00 mL) 중의 TfOH (1.37 g, 9.12 mmol, 3.00 당량)의 혼합물에 아니솔 (493.12 mg, 4.56 mmol, 1.50 당량)을 첨가하였다. 다음으로, -40 ℃에서 DCM (30.00 mL) 중의 메틸 3-((2R,4S)-1- (tert-뷰틸설폰일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로벤조에이트 (1.10 g, 3.04 mmol, 1.00 당량)의 용액을 혼합물에 0.1 시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0 ℃으로 가온하고 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $K_2CO_3$ (수용액 10 mL)에 첨가하고 0.1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (10 mL * 2)으로 추출하였다. 유기층을 농축한 다음 HCl/EtOAc (10 mL, 4 M)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20 ℃에서 0.5 시간 동안 교반하고 여과하였다. 여과 케이크를 진공하에 건조시켜, 황색 고체로서 메틸 3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)벤조에이트를 수득하였다 (550.00 mg, 미정제, HCl).

[0211] 단계 3: 메틸 3-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4- 플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로벤조에이트

[0212] 


[0213] 다이옥세인 (50.00 mL) 중의 메틸 3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)벤조에이트 (400.00 mg, 2.24 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 DIPEA (868.45 mg, 6.72 mmol, 3.00 당량) 및 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (540.00 mg, 2.24 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 (PE:EtOAc = 10:1-3:1)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 메틸 3-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)- 4-플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로벤조에이트를 수득하였다 (650.00 mg, 1.70 mmol, 수율: 75.89%). $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ ppm 8.30-8.24 (m, 1H), 6.94-6.83 (m, 2H), 5.64 (t, 1H, $J$ = 9.2 Hz), 5.41 (d, 1H, $J$ = 52.0 Hz), 4.48-4.38 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 1H).

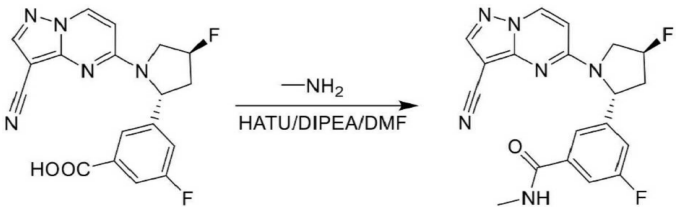
[0214] 단계 4: 3-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로벤조산

[0215] 


[0216] $MeOH/H_2O$ (20.00 mL, v:v = 3:1) 중의 메틸 3-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4- 플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로벤조에이트 (530.00 mg, 1.38 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 NaOH (110.40 mg, 2.76 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 MeOH를

제거하였다. pH가 7 이하가 될 때까지 물층에 HCl (2 M)를 첨가하였다. 물층을 EtOAc (3 mL * 3)으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 농축하여, 백색 고체로서 3-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4-플루오로피롤리딘- 2-일)-5- 플루오로벤조산을 수득하였다 (400.00 mg, 1.08 mmol, 수율: 78.48%).

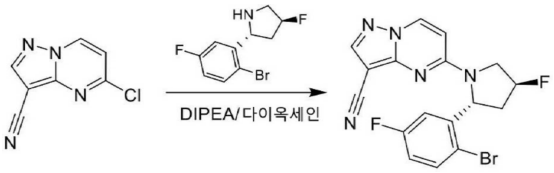
[0217] 단계 5: 3-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)- 5-플루오로-N-메틸벤즈아마이드

[0218] 


[0219] DMF (2.00 mL) 중의 3-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4- 플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로벤조산 (80.00 mg, 216.61 umol, 1.00 당량)의 혼합물에 DIPEA (83.99 mg, 649.84 umol, 113.49 uL, 3.00 당량), HATU (98.84 mg, 259.94 umol, 1.20 당량) 및 메테인아민 (17.55 mg, 259.93 umol, 1.20 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 20 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 다음으로, 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC (TFA)로 정제하여, 갈색 오일로서 3-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4- 플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로-N-메틸벤즈아마이드를 수득하였다 (50.70 mg, 102.14 umol, 수율: 47.15%, TFA).

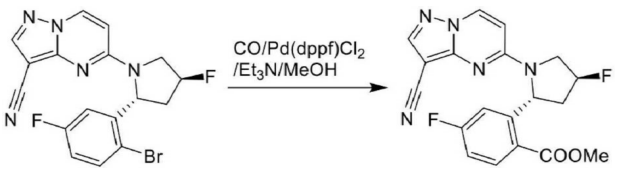
[0220] **실시예 10: 2-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4-플루오로피롤리딘- 2-일)-4-플루오로벤즈아마이드(화합물 22)**

[0221] 단계 1: 5-((2R,4S)-2-(2-브로모-5-플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴

[0222] 


[0223] 다이옥세인 (8.00 mL) 중의 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴 (500.00 mg, 2.33 mmol, 1.00 당량, HCl), (2R,4S)-2-(2-브로모-5-플루오로-페닐)-4-플루오로-피롤리딘 (694.17 mg, 2.33 mmol, 1.00 당량, HCl), DIPEA (751.26 mg, 5.81 mmol, 1.02 mL, 2.50 당량)의 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC (PE:EtOAc = 3:1)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물에 $H_2O$ (10 mL)을 첨가한 다음, 혼합물을 EtOAc (10 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 진공하에 농축하여, 황색 오일로서 5-((2R,4S)-2-(2-브로모-5-플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (1.00 g, 미정제).

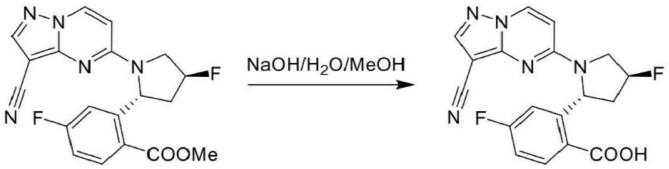
[0224] 단계 2: 메틸 2-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4-플루오로피롤리딘 -2-일)-4-플루오로벤조에이트

[0225] 


[0226] MeOH (10.00 mL) 중의 5-((2R,4S)-2-(2-브로모-5-플루오로페닐)-4-플루오로피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a] 피리미딘-3-카보나이트릴 (900.00 mg, 2.23 mmol, 1.00 당량), $Pd(dppf)Cl_2$ (326.34 mg, 446.00 umol, 0.20 당량), $Et_3N$ (676.96 mg, 6.69 mmol, 927.34 uL, 3.00 당량)의 혼합물을 탈기하고 CO으로 3 회 퍼징하였다. 다음으로, 혼합물을 CO (50 Psi) 분위기 하의 70 ℃에서 120 시간 동안 교반하였다. LCMS는 대부분의 출발 물질이

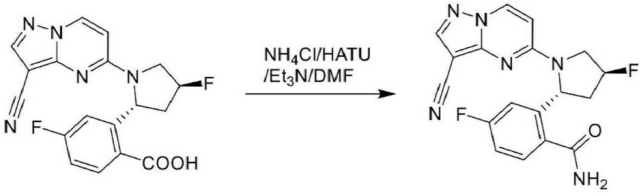
소비되었음을 나타냈다. 다음으로, 혼합물을 여과하고, 진공하에 여과액을 농축하여, 황색 고체로서 메틸 2-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4-플루오로피롤리딘- 2-일)-4-플루오로벤조에이트를 수득하였다 (700.00 mg, 미정제).

[0227] 단계 3: 2-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)- 4-플루오로벤조산

[0228] 


[0229] MeOH (5.00 mL) 및 $H_2O$ (5.00 mL) 중의 메틸 2-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4- 플루오로피롤리딘-2-일)-4-플루오로벤조에이트 (700.00 mg, 1.83 mmol, 1.00 당량), NaOH (146.08 mg, 3.65 mmol, 2.00 당량)의 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. MeOH를 진공하에 제거한 다음, pH = 6이 될 때까지 묽은 HCl (1 M)을 혼합물에 첨가하여 황색 침전물을 형성시켰다. 침전물을 수집하고 진공하에 건조하여 황색 고체로서 2-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)- 4-플루오로벤조산을 수득하였다 (280.00 mg, 758.15 umol, 수율: 41.43%).

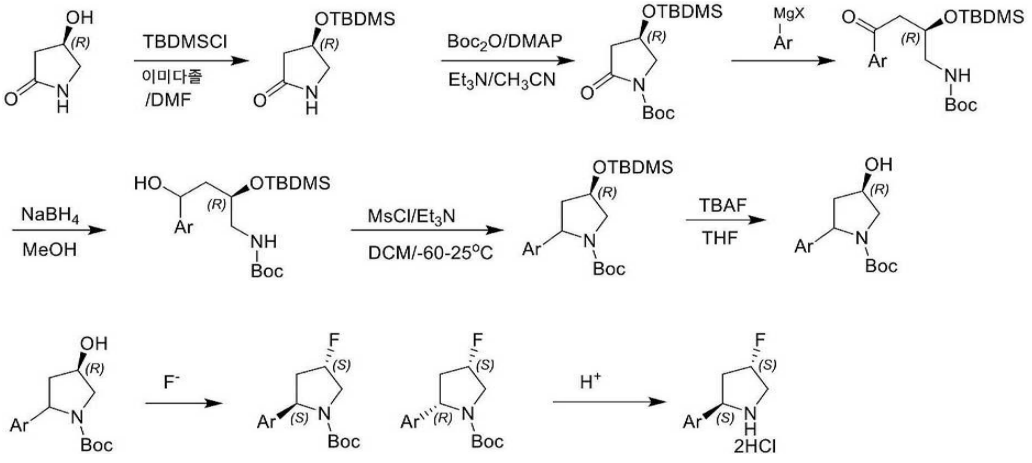
[0230] 단계 4: 2-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)- 4-플루오로벤즈아마이드

[0231] 


[0232] DMF (2.00 mL) 중의 2-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)-4-플루오로피롤리딘- 2-일)-4-플루오로벤조산 (100.00 mg, 270.77 umol, 1.00 당량), $NH_4Cl$ (43.45 mg, 812.31 umol, 28.40 uL, 3.00 당량), HATU (113.25 mg, 297.85 umol, 1.10 당량) 및 $Et_3N$ (82.20 mg, 812.31 umol, 112.60 uL, 3.00 당량)의 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 다음으로 혼합물을 진공하에 농축하고 분취-HPLC (TFA)로 정제하여, 황색 오일로서 2-((2R,4S)-1-(3-사이아노피라졸로[1,5-a]피리미딘- 5-일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-4-플루오로벤즈아마이드를 제조하였다 (26.70 mg, 72.49 umol, 수율: 26.77%).

[0233] **실시예 11: 중간체의 합성**

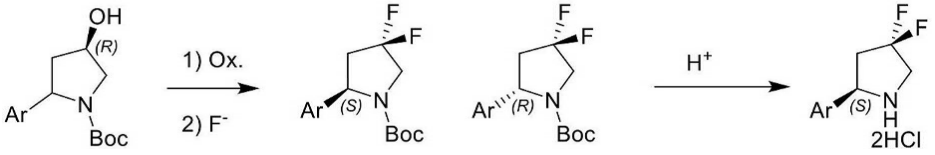
[0234] 4-플루오로-2-아릴피롤리딘

[0235] 

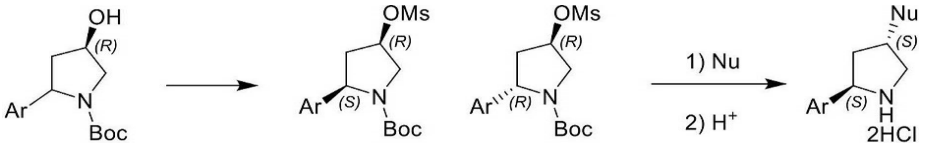

[0236] 4-플루오로-2-아릴피롤리딘의 일반적인 합성을 상기에 나타냈다. (R)-4-하이드록시피롤리딘-2-온은 실릴 그룹 예컨대 TBS으로 보호되며, 락탐은 적합한 보호 그룹 예컨대 Boc으로 보호된다. 친핵성 그리나르 시약은 락탐 고

리를 열어 이중-보호된 4-아미노-3-하이드록시-1-페닐뷰테인-1-온을 수득한다. 케톤은 환원제, 예컨대 소듐 보로하이드라이드를 사용하여 2차 알코올로 환원된다. 예를 들어 메실레이트를 형성함으로써 알코올을 이탈 그룹으로 전환시키면, 고리 닫힘이 발생하여 이중-보호된 4-플루오로-2-하이드록시피롤리딘을 수득한다. 플루오라이드 공급원 또는 산을 사용하여 알코올을 탈보호한 후, 친핵성 플루오린 예컨대 DAST 또는 BAST을 사용하는 반응으로 플루오로 피롤리딘을 수득하며, 이는 산 조건 하에서, 예컨대 TBAF를 사용하여 탈보호되어, 바람직한 4-플루오로-2-아릴피롤리딘을 제공할 수 있다.

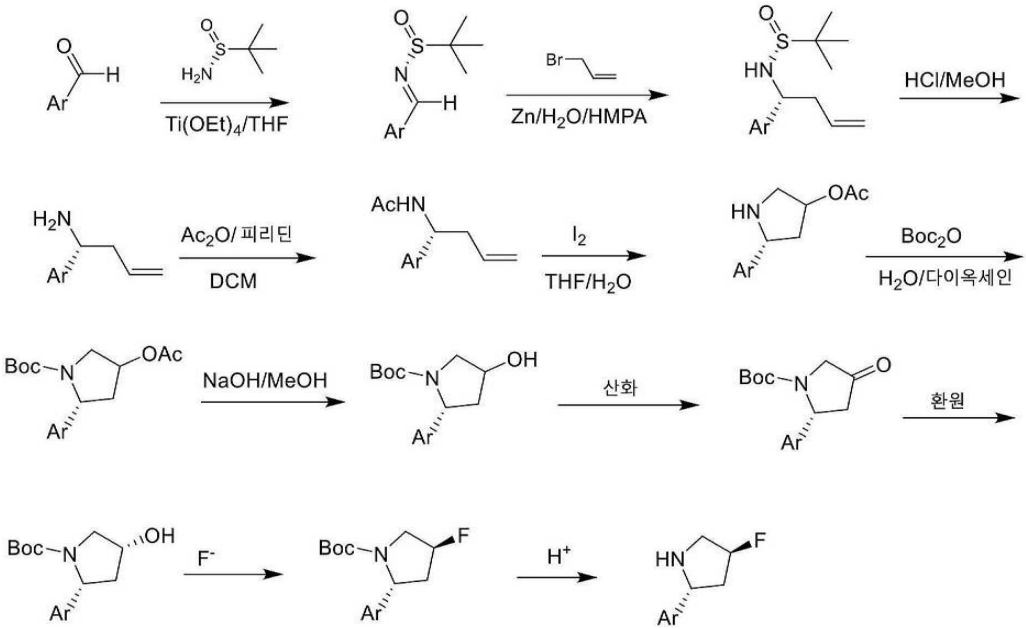
[0237] (R)-4,4-다이플루오로-2-페닐피롤리딘

[0238] 


[0239] 상기 나타낸 바와 같이 (R)-4,4-다이플루오로-2-페닐피롤리딘은, tert-뷰틸 (4R)-4-하이드록시-2-페닐피롤리딘-1-카복실레이트로부터, 산화제 예컨대 TEMPO 또는 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)을 사용하는 2차 알코올의 케톤으로의 산화, 이어서 시약 예컨대 DAST을 사용하는 불소화를 통해 제조된다. Boc 그룹의 산성 탈보호는 바람직한 아릴 피롤리딘을 제공한다.

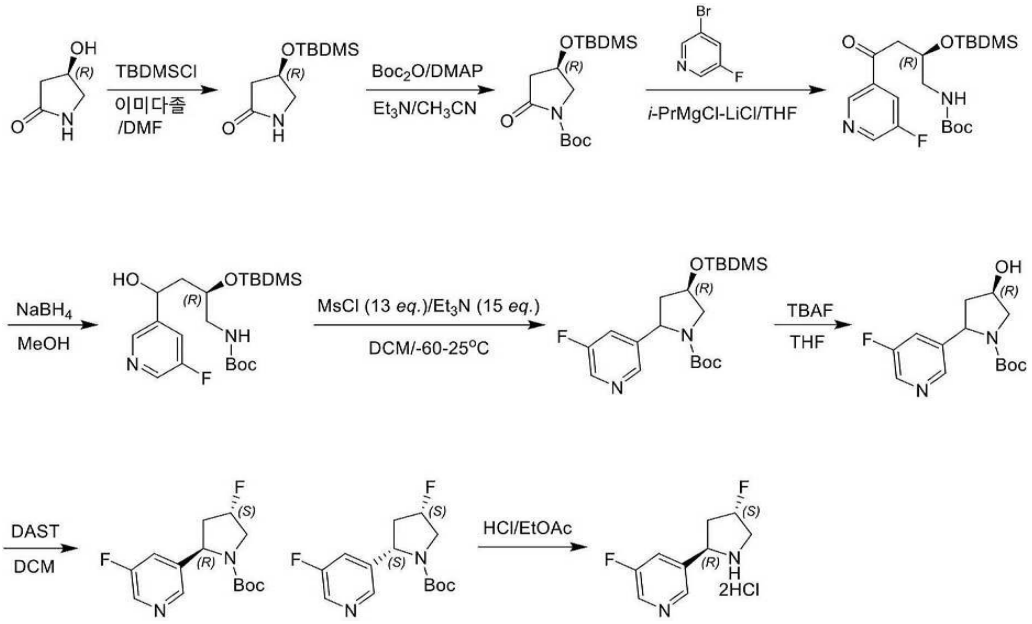
[0240] 


[0241] 4-치환된 2-아릴 피롤리딘은 또한 tert-뷰틸 (4R)-4-하이드록시-2-페닐피롤리딘-1-카복실레이트의 메실화로부터 발생할 수 있는 2차 메실레이트의 친핵성 치환에 의해 수득될 수 있다. Boc 그룹의 산성 탈보호는 바람직한 아릴 피롤리딘을 제공한다.

[0242] 

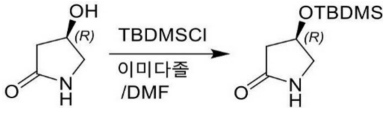

[0243] 4-플루오로-2-아릴피롤리딘을 제조하는 추가적인 방법은 벤즈알데하이드로부터 설핀아마이드를 형성하는 단계를 포함하며, 이는 알릴 친핵체, 예컨대 알릴아연 또는 알릴 그리나르 시약과 입체선택적으로 반응한다. 산성 조건 하에서 자유 아민의 전환에 이은 아세틸화 및 아이오딘을 사용하는 고리 닫힘으로 2-아릴 피롤리딘을 제공한다. Boc와 같은 그룹을 사용한 아민의 보호, 아세테이트의 탈보호 및 TEMPO 또는 데스-마틴 페리오디난과 같은 시약을 사용하는 산화로 케톤을 제공하며, 이는 소듐 보로하이드라이드를 사용하여 2차 알코올으로 선택적으로 환원될 수 있다. 불소화이 이은 아민 탈보호는 바람직한 아릴 피롤리딘을 제공한다.

[0244] 3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)피리딘




[0245]

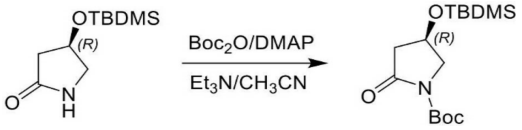
[0246] 단계 1: (R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-온




[0247]

[0248] 0 ℃에서 DMF (50 mL)중의 (R)-4-하이드록시피롤리딘-2-온 (9.0 g, 89.1 mmol)의 혼합물에 이미다졸 (9.09 g, 134 mmol) 및 TBDMSCl (14.1 g, 93.6 mmol)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, $R_f$ = 0.8)가 반응이 완료되었음을 나타낸 다음, 물 (200 mL)을 첨가하고 얻어진 침전물을 여과로 수집하고 진공하에 건조하여, 백색 고체로서 (R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-온을 수득하였다 (15.5 g, 수율: 80.7%). $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 5.90 (br.s, 1H), 4.55-4.53 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 0.87-0.85 (m, 9H), 0.06-0.00 (m, 6H).

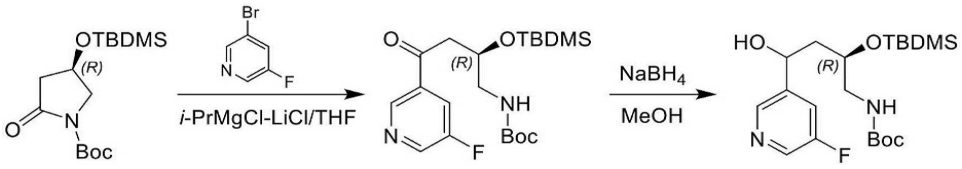
[0249] 단계 2: tert-뷰틸 (R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-옥소피롤리딘-1-카복실레이트




[0250]

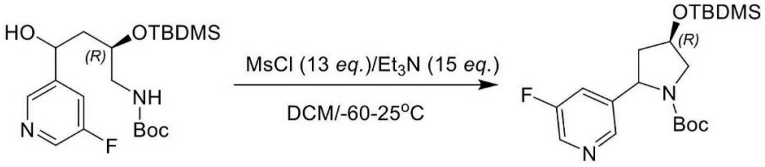
[0251] 0 ℃에서 $CH_3CN$ (150 mL) 중의 (R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-온 (15.5 g, 72.0 mmol)의 혼합물에 $Et_3N$ (8.72 g, 86.4 mmol), DMAP (4.39 g, 36 mmol), 및 $Boc_2O$ (20.4 g, 93.7 mmol)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 10 시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1)가 반응이 완료되었음을 나타낸 다음, 물 (600 mL)을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과로 수집하고 진공하에 건조하여, 분홍색 고체로서 tert-뷰틸 (R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-옥소피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였다 (19.2 g, 수율: 84.6%). $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 4.33-4.30 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.56-3.54 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[0252] 단계 3: tert-뷰틸 ((2R)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-하이드록시뷰틸)카바메이트

[0253] 

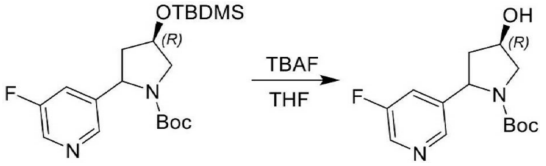

[0254] 0 ℃에서 THF (40.00 mL) 중의 3-브로모-5-플루오로-피리딘 (3.35 g, 19.02 mmol, 1.20 당량)의 혼합물에 *i*-PrMgCl-LiCl (1.3 M, 17.56 mL, 1.44 당량)을 30 분에 걸쳐 적가하였다 (발열 반응). 첨가 후, 온도를 1 시간에 걸쳐 25 ℃로 상승시키고, 25 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. TLC (PE/EtOAc =10/1)는 새로운 스팟이 생성되었으며 이는 Mg 시약이 성공적으로 제조되었음을 나타낸다. -78 ℃에서 THF (50 mL) 중의 Tert-뷰틸 (R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-옥소피롤리딘-1-카복실레이트 (5.00 g, 15.85 mmol, 1.00 당량)를 30 분에 걸쳐 용액에 적가하였다. 혼합물을 1 시간에 걸쳐 25 ℃로 가온시킨 다음, 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1)는 출발 물질이 완전히 소비되었으며, 원하는 생성물, tert-뷰틸 (R)-(2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-옥소뷰틸)카바메이트가 검출되었음을 나타냈다. 0 ℃에서 MeOH (50 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하였다. 0 ℃에서 $NaBH_4$ (1.20 g, 31.70 mmol, 2.00 당량)을 첨가한 다음, 혼합물을 25 ℃에서 4 시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EtOAc = 2/1) 및 LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 조합된 반응 혼합물 (4개의 평행 반응)을 $NH_4Cl$ (400 mL) 수용액으로 퀜칭하고 EtOAc (600 mL*3)으로 추출하였다. 조합된 유기물을 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 진공하에 농축하고, 잔여물을 HPLC로 정제하여, 황색 오일로서 tert-뷰틸 ((2R)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-하이드록시뷰틸)카바메이트를 수득하였다 (1.24 g, 수율: 18.91%). $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 8.26-8.22 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, $J$ = 8.8 Hz), 4.95-4.88 (m, 2H), 4.69 (br.s, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 1.73 (br.s, 2H), 1.32 (s, 9H), 0.80-0.79 (m, 9H), 0.00 (s, 6H).

[0255] 단계 4: tert-뷰틸 (4R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트

[0256] 


[0257] -60 ℃에서 DCM (500.00 mL) 중의 tert-뷰틸 ((2R)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-하이드록시뷰틸)카바메이트 (8.70 g, 20.98 mmol, 1.00 당량) 및 $Et_3N$ (31.84 g, 314.70 mmol, 15.00 당량)의 혼합물에MsCl (31.24 g, 272.74 mmol, 13.00 당량)을 0.5 시간에 걸쳐 적가하였다. 다음으로, 혼합물을 1 시간 동안 -60 ℃에서 교반하고, 반응 혼합물을 25 ℃로 가온시키고 18 시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타냈다. 다음으로, 혼합물을 $H_2O$ (200 mL*3)로 세척하고, 수성 상을 DCM (200 mL*4)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 진공하에 농축하여, 흑색/갈색 오일로서 미정제 생성물 tert-뷰틸 (4R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였으며 (8.30 g, 미정제), 이를 정제하지 않고 직접적으로 사용하였다.

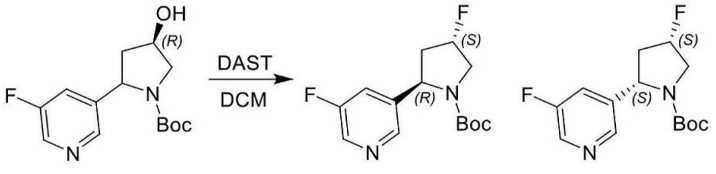
[0258] 단계 5: tert-뷰틸 (4R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트

[0259] 


[0260] 25 ℃에서 THF (250.00 mL) 중의 tert-뷰틸 (4R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (8.30 g, 20.93 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 TBAF (9.43 g, 41.86 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1)가 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 혼합물을 농축하고 잔여물을 EtOAc (600 mL)에 용해시키고, 물 (200 mL*5)로 세척하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 농축하였다. 미정제 생성물을 HPLC로 정제하여, 흑갈색 오일로서 tert-뷰틸 (4R)-2-(5-플루오로피

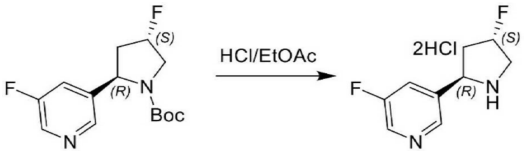
리딘-3-일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였다 (4.70 g, 16.65 mmol, 수율: 79.54%). $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 8.37-8.33 (m, 2H), 7.48 (br.s, 1H), 5.09-4.89 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 2.63-2.43 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.56-1.20 (m, 9H).

[0261] 단계 6: tert-뷰틸 (2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트

[0262] 

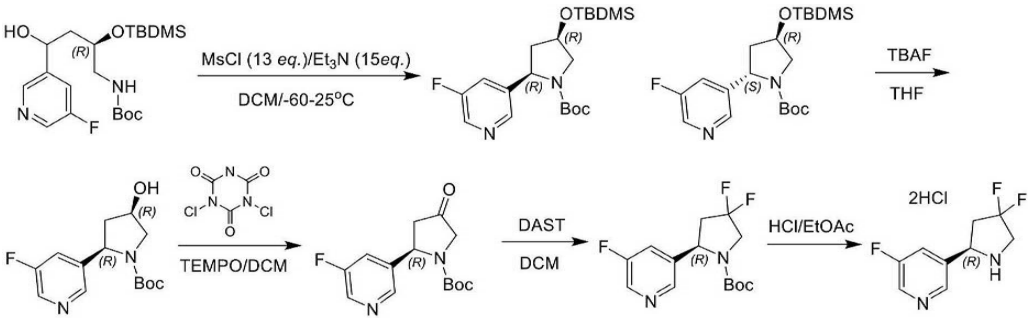

[0263] -78 ℃에서 DCM (150.00 mL) 중의 tert-뷰틸 (4R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (4.70 g, 16.65 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 DAST (29.52 g, 183.15 mmol, 11.00 당량)를 0.5 시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 -78 ℃에서 교반한 다음, 25 ℃으로 가온시키고 20 시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EtOAc = 0/1)가 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸 후, 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고 포화 $NaHCO_3$ 용액 (100 mL)을 적가하여 퀜칭하였다. 유기 상을 분리하고 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 농축하여 잔여물을 수득한 다음, 이를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc가 10:1, 8:1 내지 5:1, 이후 3:1)로 정제하여, 백색 고체로서 tert-뷰틸 (2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.38 g, 4.85 mmol, 수율: 29.15%, $R^f$ = 0.53) 및 황색 오일로서 tert-뷰틸 (2S,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였다 (1.36 g, 4.78 mmol, 수율: 28.73%, $R_f$ = 0.43). $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 8.31-8.27 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 5.18 (d, 1H, $J$ = 51.6 Hz), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H, $J$ = 38.8, 12.8 Hz), 2.67 (dd, 1H, $J$ = 15.6, 6.8 Hz), 1.97-1.67 (m, 1H), 1.56-1.12 (m, 9H).

[0264] 단계 7: 3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)피리딘

[0265] 

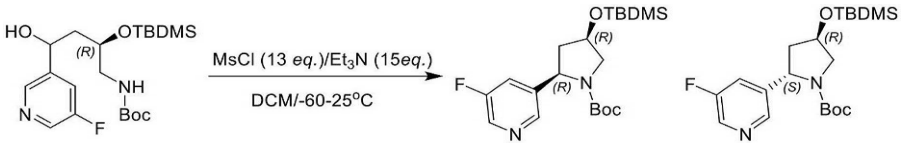

[0266] 0 ℃에서 EtOAc (10 mL) 중의 tert-뷰틸 (2R,4S)-4-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.38 g, 4.85 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 HCl/EtOAc (40.00 mL, 4 M)를 적가하였다. 혼합물을 25 ℃으로 가온시키고 3 동안 교반하였다. TLC (PE:EtOAc =1:1)가 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 용매를 증발시켜, 갈색 고체로서 3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)피리딘을 수득하였다 (1.25 g, 4.86 mmol, 수율: 100.00%). $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ ppm 8.84-8.81 (m, 2H), 8.31 (d, 1H, $J$ = 9.2 Hz), 5.62 (dt, 1H, $J$ = 52.0, 2.4 Hz), 5.23-5.18 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.88-3.71 (m, 1H), 2.67 (td, 1H, $J$ = 16.0,6.0 Hz), 1.69-1.59 (m, 1H).

[0267] (R)-3-(4,4-다이플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로피리딘

[0268] 

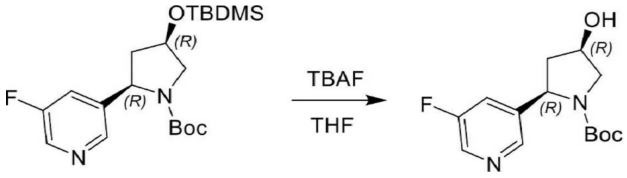

[0269] 단계 1: tert-뷰틸 (2R,4R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레

이트

[0270] 

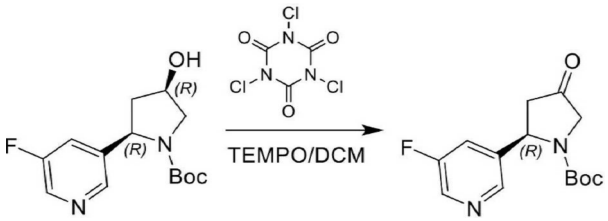

[0271] -60 ℃에서 DCM (500.00 mL) 중의 tert-뷰틸 ((2R)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-4-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-하이드록시뷰틸)카바메이트 (6.80 g, 16.40 mmol) 및 $Et_3N$ (24.89 g, 246.00 mmol)의 혼합물에 MsCl (24.42 g, 213.20 mmol)를 30 분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -60 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25 ℃로 가온시키고 추가의 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $H_2O$ (200 mL*3)로 세척하였다. 수성 상을 DCM (200 mL*4)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 진공하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 50/1, 20/1, 10/1)로 정제하여, 갈색 오일로서 tert-뷰틸 (2S,4R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (2.70 g, 수율: 41.52%) 및 tert-뷰틸 (2R,4R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였다 (2.40 g, 수율: 36.89%). 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 8.40 (br.s, 2H), 7.56-7.45 (m, 1H), 5.11-4.94 (m, 2H), 4.53 (br.s, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.32 (s, 6H), 0.99-0.88 (m, 9H), 0.18-0.00 (m, 6H).

[0272] 단계 2: tert-뷰틸 (2R,4R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트

[0273] 

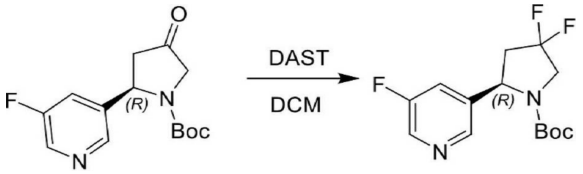

[0274] 25 ℃에서 THF (60.00 mL) 중의 tert-뷰틸 (2R,4R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (2.40 g, 6.05 mmol)의 혼합물에 TBAF (3.16 g, 12.10 mmol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 50 ℃에서 감압하에 농축하였다. 잔여물을 물 (20 mL)에 첨가하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (30 mL*3)로 추출하였다. 조합된 유기상을 포화 염수 (20 mL*2)로 세척하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 진공하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 20/1, 10/1,1/3)로 정제하여, 황색 고체로서tert-뷰틸 (2R,4R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였다 (1.30 g, 수율: 76.11%). 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 8.26 (d, 2H, J = 12.8 Hz), 7.39 (br.s, 1H), 4.95-4.81 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 1H), 3.73 (br.s, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 2.55 (br.s, 1H), 1.97-1.98 (m, 1H), 1.65-1.16 (m, 9H).

[0275] 단계 3: tert-뷰틸 (R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-옥소피롤리딘-1-카복실레이트

[0276] 

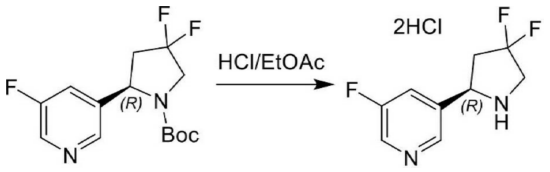

[0277] -10 ℃에서 tert-뷰틸 (2R,4R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (1.30 g, 4.60 mmol) 및 트라이클로로아이소시아누르산 (1.10 g, 4.60 mmol)의 혼합물에 TEMPO (72.41 mg, 460.49 umol)를 첨가하였다. 혼합물을 -10 ℃에서 15 분 동안 교반한 다음, 25 ℃로 가온시키고 1 시간 동안 교반하였다. TLC (EtOAc)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 조합된 유기상을 $NaHCO_3$ (20 mL*2)로 세척하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에터/에틸 아세테이트 = 50/1, 10/1)로 정제하여, 갈색 오일로서 tert-뷰틸 (R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-옥소피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였다 (1.10 g, 수율: 85.32%).

[0278] 단계 4: tert-뷰틸 (R)-4,4-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트

[0279] 

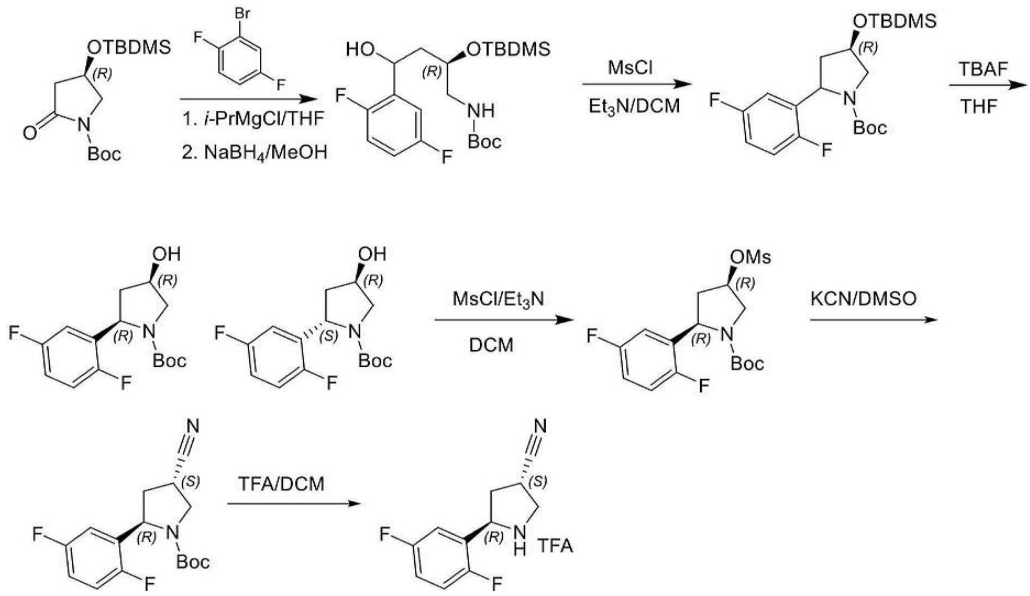

[0280] $N_2$ 하의 -70 ℃에서 DCM (100.00 mL) 중의 tert-뷰틸 (R)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-4-옥소피롤리딘-1-카복실레이트 (1.00 g, 3.57 mmol)의 혼합물에 DAST (14.39 g, 89.25 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -70 ℃에서 30 분간 교반하였다. 다음으로, 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 $NaHCO_3$ 수용액으로 천천히 퀜칭하고 수성 상을 DCM (50 mL*4)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 포화 염수 (30 mL)로 세척하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 진공하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에터/에틸 아세테이트 = 100/1, 30/1)로 정제하여, 갈색 오일로서 tert-뷰틸 (R)-4,4-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였다 (1.00 g, 수율: 92.66%). 1H-NMR (400 MHz, CDC13) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 5.06 (br.s, 1H), 4.14-3.85 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.43-1.14 (m, 9H).

[0281] 단계 5: (R)-3-(4,4-다이플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로피리딘

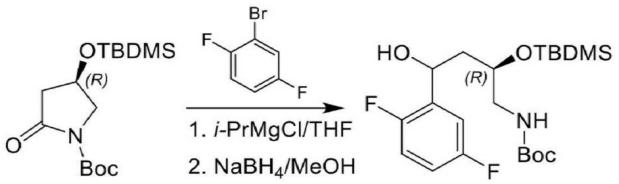
[0282] 


[0283] 25 ℃에서 HCl/EtOAc (50.00 mL, 4 M) 중의 tert-뷰틸 (R)-4,4-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.00 g, 3.31 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30 ℃에서 감압하에 농축하여, 백색 고체로서 비스 HCl 염의 (R)-3-(4,4-다이플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로피리딘을 수득하였다 (840.00 mg, 수율: 92.25%). 1H-NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.68-8.63 (m, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.26-5.21 (m, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.13-2.92 (m, 2H).

[0284] (3S,5R)-5-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-카보나이트릴

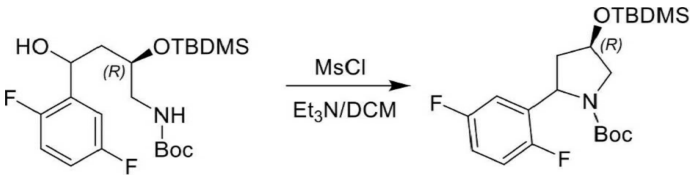
[0285] 


[0286] 단계 1: tert-뷰틸 ((2R)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-4-(2,5-다이플루오로페닐)-4-하이드록시뷰틸)카바메이트

[0287] 

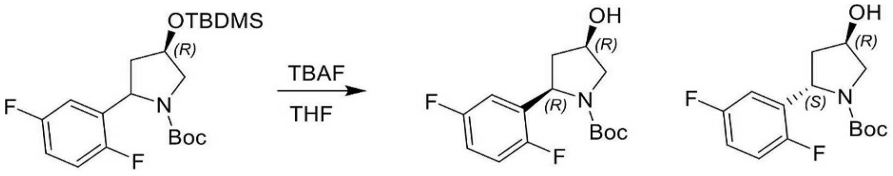

[0288] THF (15 mL) 중의 2-브로모-1,4-다이플루오로-벤젠 (3.01 g, 15.60 mmol, 1.20 당량)의 용액에 첨가 아이소프로필마그네슘 클로라이드 복합체 (2.27 g, 15.60 mmol, 1.20 당량)을 $N_2$ 하의 0 ℃에서 적가하였다. 반응을 15 ℃에서 1 시간 동안 교반하여 (2, 5-다이플루오로페닐) 마그네슘 브로마이드 (23 mL)를 제조하였다. 0 ℃에서 THF (50 mL) 중의 tert-뷰틸 (R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-옥소피롤리딘-1-카복실레이트 (4.10 g, 13.00 mmol, 1.00 당량)용액에 (2,5-다이플루오로페닐) 마그네슘 브로마이드 (23 mL)를 30 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 메탄올 (20 mL)을 혼합물에 첨가한 다음 0 ℃에서 $NaBH_4$ (738 mg, 19.50 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 10% 수성 $NH_4Cl$에 부었다. 혼합물을 EtOAc (20 mL*2)으로 추출하고, 조합된 유기층을 염수로 세척하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 미정제 생성물을 중압 액체 크로마토그래피 (MPLC)로 정제하여, tert-뷰틸 ((2R)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-4-(2,5-다이플루오로페닐)-4-하이드록시뷰틸)카바메이트를 수득하였다 (2.22 g, 5.14 mmol, 39.6% 수율). $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 7.17-7.15 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 2H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.70 (br.s, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.69 (br.s, 0.5H), 3.46 (br.s, 0.5H), 3.33-3.14 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.84-0.82 (9H, m), 0.04-0.03 (6H, m).

[0289] 단계 2: tert-뷰틸 (4R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-카복실레이트

[0290] 


[0291] $N_2$ 하의 -60 ℃에서 DCM (50 mL) 중의 tert-뷰틸 ((2R)-2-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-4-(2,5-다이플루오로페닐)-4-하이드록시뷰틸)카바메이트 (13.40 g, 31.05 mmol, 1.00 당량) 및 $Et_3N$ (9.43 g, 93.14 mmol, 3.00 당량)의 용액에 메테인설폰일 클로라이드 (5.33 g, 46.57 mmol, 1.50 당량)를 적가하였다. 혼합물을 -60 ℃에서 2 시간 동안 및 15 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 DCM (30 mL*2)으로 추출하고, 조합된 유기물을 염수 (50 mL)로 세척하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조 및 여과하고, 농축하여, tert-뷰틸 (4R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였으며 (12.00 g, 26.11 mmol, 수율: 84.10%, 90% 순도), 이를 추가적으로 정제하지 않고 직접적으로 사용하였다.

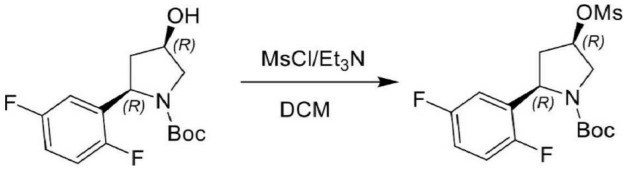
[0292] 단계 3: tert-뷰틸 (2R,4R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트

[0293] 


[0294] 15 ℃에서 THF (30 mL) 중의 tert-뷰틸 (4R)-4-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-카복실레이트 (4.50 g, 10.88 mmol, 1.00 당량)의 용액에 TBAF/THF (1 M, 14.15 mL, 1.30 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 15 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC (PE:EtOAc = 3:1)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 $H_2O$ (50 mL)으로 퀜칭하고, EtOAc (30 mL*2)으로 추출하고, 조합된 유기상을 포화 염수 (10 mL)로 세척하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 진공하에 농축하였다. 잔여물을 중성 분취-HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 tert-뷰틸 (2R,4R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였

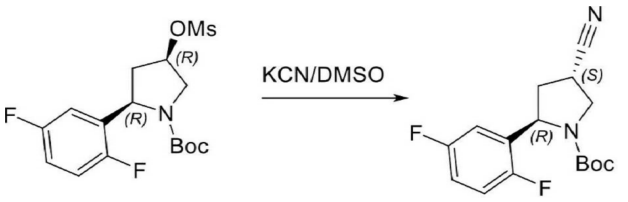
다 (1.00 g, 3.34 mmol, 수율: 30.70%). $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 7.04-6.80 (m, 3H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.75 (br.s, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.53 (br.s, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.40-1.16 (m, 9H).

[0295] 단계 4: tert-뷰틸 (2R,4R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-((메틸설폰일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트

[0296] 

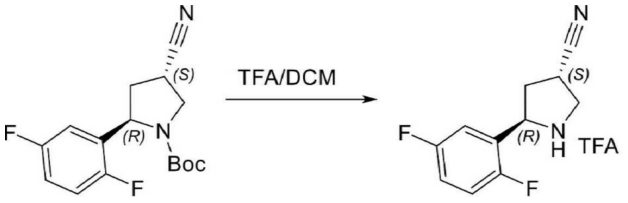

[0297] 0 ℃에서 DCM (80.00 mL) 중의 tert-뷰틸 (2R,4R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (3.00 g, 10.02 mmol, 1.00 당량) 및 $Et_3N$ (2.03 g, 20.04 mmol, 2.00 당량)의 혼합물에 MsCl (1.61 g, 14.03 mmol, 1.40 당량)를 적가하였다. 혼합물을 18 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $H_2O$ (30 mL)로 퀜칭하였다. 수성 상을 DCM (50 mL*3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 감압하에 농축하였다. 갈색 고체로서 tert-뷰틸 (2R,4R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-((메틸설폰일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (3.60 g, 9.54 mmol, 수율: 95.20%)을 수득하였다.

[0298] 단계 5: tert-뷰틸 (2R,4S)-4-사이아노-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-카복실레이트

[0299] 

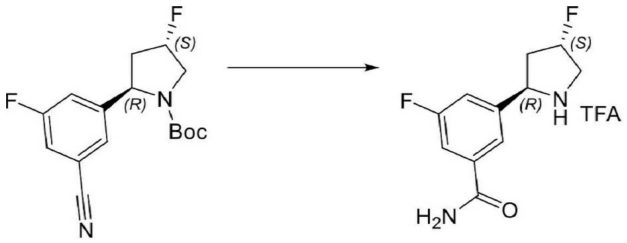

[0300] DMSO (20.00 mL) 중의 tert-뷰틸 (2R,4R)-2-(2,5-다이플루오로페닐)-4-((메틸설폰일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (3.60 g, 9.54 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 KCN (745.49 mg, 11.45 mmol, 1.20 당량)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 90 ℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 80 mL의 H2O를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (80 mL*4)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 40:1, 30:1, 10:1)로 정제하였다. 밝은 녹색 액체로서 tert-뷰틸 (2R,4S)-4-사이아노-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였다 (1.60 g, 5.19 mmol, 수율: 54.40%).

[0301] 단계 6: (3S,5R)-5-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-카보나이트릴

[0302] 


[0303] TFA (4.00 mL)/DCM (20.00 mL) 중의 tert-뷰틸 (2R,4S)-4-사이아노-2-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-카복실레이트 (800.00 mg, 2.59 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 18 ℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $N_2$ 하에서 건조하였다. 밝은 황색 고체로서 (3S,5R)-5-(2,5-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-카보나이트릴을 수득하였다 (780.00 mg, 2.42 mmol, 수율: 93.44%).

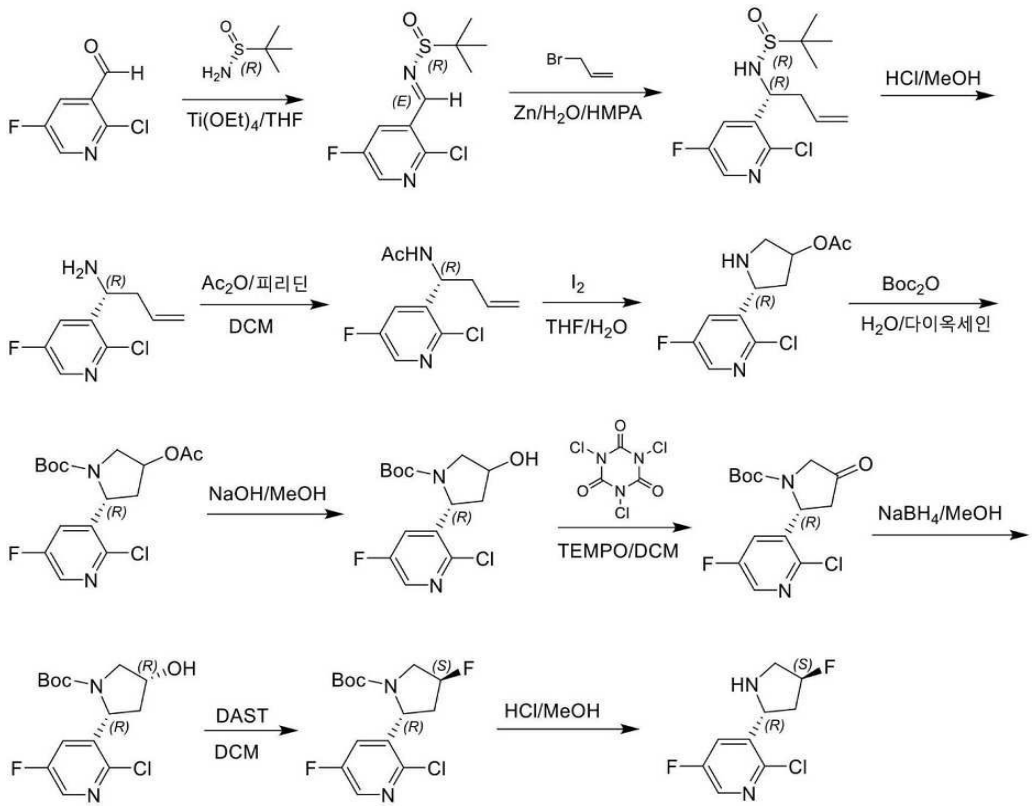
[0304] 3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)벤즈아마이드



[0305]

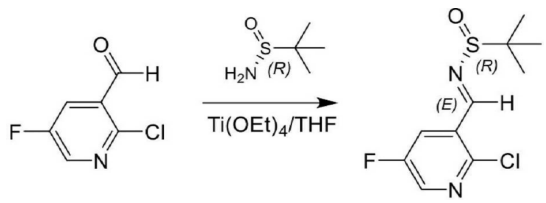
[0306] 3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)벤조나이트릴 (0.050 g, 0.240 mmol) (WO 2012/034095에서와 같이 제조)을 TFA (0.800 ml, 10.38 mmol) 및 $H_2SO_4$ (0.200 ml, 3.75 mmol)에 용해시키고 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 (3ml)로 희석하고 고체를 여과 분리하여, 직접적으로 사용하였다.

[0307] 2-클로로-5-플루오로-3-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)피리딘



[0308]

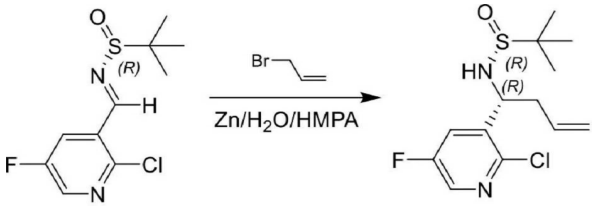
[0309] 단계 1: (S,Z)-N-((2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)메틸렌)-2-메틸프로페인-2-설핀아마이드



[0310]

[0311] 0 ℃에서 2-클로로-5-플루오로니코틴알데하이드 (20 g, 125 mmol)를 THF (150 ml)에 용해시켰다. (R)-2-메틸프로페인-2-설핀아마이드 (16.71 g, 138 mmol)를 첨가한 다음, 타이타늄테트라에탄올레이트 (22.88 ml, 150 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하면서 교반하였다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각하고, 150ml의 염수를 첨가하고 20 분간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 수성층을 분리하고 버렸다. 유기층을 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 용매를 제거하여 (S,Z)-N-((2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)메틸렌)-2-메틸프로페인-2-설핀아마이드를 수득하였고 (32 g, 122 mmol, 97 % 수율), 이를 추가적으로 정제하지 않고 진행하였다. LCMS: 263 M+H.

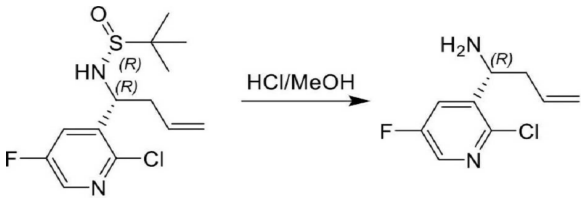
[0312] 단계 2: (R)-N-((R)-1-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)뷰트-3-엔-1-일)-2-메틸프로페인-2-설핀아마이드




[0313]

[0314] (R,E)-N-((2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)메틸렌)-2-메틸프로페인-2-설핀아마이드 (32.9 g, 125 mmol)를 HMPA (100 ml)에 용해시키고 0 ℃로 냉각하였다. 0 ℃에서 아연 (16.37 g, 250 mmol), 알릴 브로마이드 (21.67 ml, 250 mmol) 및 물 (2.256 ml, 125 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 밤새 가온시켰다. LCMS는 바람직한 생성물로 완전히 전환되었음을 나타냈다. 실온에서 100 ml의 물을 첨가하고 30 분간 교반하였다. 30 ml의 MBTE를 첨가한 다음 60 ml의 10% 시트르산을 첨가하고, 반응 혼합물을 30 분간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 MTBE로 세척하였다. 유기층을 10% 시트르산, 물 및 염수로 세척하였다. 진공하에 용매를 제거하여 주황색 오일로서 (R)-N-((R)-1-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)뷰트-3-엔-1-일)-2-메틸프로페인-2-설핀아마이드를 수득하였다 (14.5 g, 47.6 mmol, 38.0 % 수율). LCMS: 305 M+H.

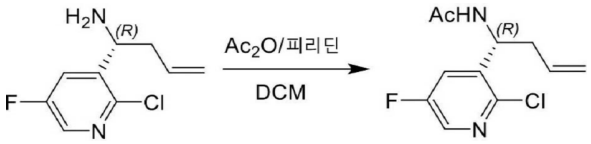
[0315] 단계 3: (R)-1-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)뷰트-3-엔-1-아민, HCl




[0316]

[0317] (R)-N-((R)-1-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)뷰트-3-엔-1-일)-2-메틸프로페인-2-설핀아마이드 (7.5 g, 24.61 mmol)를 10 ml의 MeOH에 용해시켰다. HCl (다이옥세인 중 4M) (30.8 ml, 123 mmol)을 첨가하고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO3 수용액으로 세척하였다. 층을 분리하여 유기층을 $Na_2SO_4$으로 건조하고 진공하에 용매를 제거하였다. 고체로서 (R)-1-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)뷰트-3-엔-1-아민, HCl을 회수하였다 (5.83 g, 24.59 mmol, 100 % 수율). LCMS: 201 M+H.

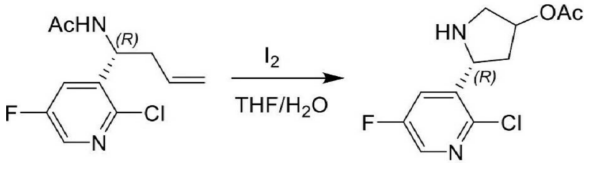
[0318] 단계 4: (R)-N-(1-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)뷰트-3-엔-1-일)아세트아마이드




[0319]

[0320] 0 ℃에서 DCM (70.3 ml) 중의 (R)-1-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)뷰트-3-엔-1-아민●HCl (5.83 g, 24.59 mmol)에 TEA (4.11 ml, 29.5 mmol) 및 아세트산 무수물 (2.320 ml, 24.59 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액에 붓고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 감압하에 증발시켰다. (R)-N-(1-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)뷰트-3-엔-1-일)아세트아마이드를 회수하였으며 (5.97 g, 24.60 mmol, 100 % 수율), 이를 추가적으로 정제하지 않고 진행하였다. LCMS: 243 M+H.

[0321] 단계 5: (5R)-5-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-3-일 아세테이트

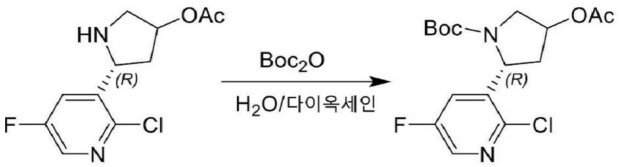



[0322]

[0323] (R)-N-(1-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)뷰트-3-엔-1-일)아세트아마이드 (5.97 g, 24.60 mmol)를 THF (56.2 ml) 및 물 (14.06 ml)에 용해시킨 후, $I_2$ (18.73 g, 73.8 mmol)를 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제

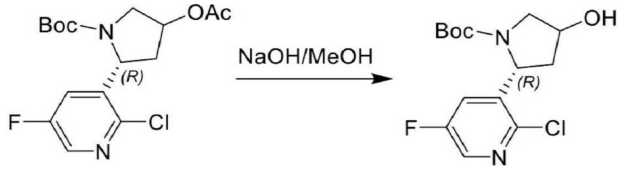
반응물을 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$ 용액으로 희석시키고 EtOAc로 두 차례 추출하였다. 수성층을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 염기화시키고 EtOAc으로 추출하여, 밝은 황색 오일로서 (5R)-5-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-3-일 아세테이트를 수득하였다 (5.9 g, 22.81 mmol, 93 % 수율). LCMS: 259 M+H.

[0324] 단계 6: (2R)-tert-뷰틸 4-아세톡시-2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트

[0325] 


[0326] 다이옥세인 (76 ml) 및 물 (76 ml) 중의 (5R)-5-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-3-일 아세테이트 (5.9 g, 22.81 mmol)의 용액에 BOC-무수물 (7.94 ml, 34.2 mmol)을 첨가한 후, 2N NaOH (7ml)을 조심스럽게 첨가하여 pH ~9를 달성하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 세 차례 추출하였다. 유기층을 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 진공하에 용매를 제거하여 (2R)-tert-뷰틸 4-아세톡시-2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였고 (3.5 g, 9.75 mmol, 42.8 % 수율), 이를 추가적으로 정제하지 않고 진행하였다. LCMS: 359 M+H.

[0327] 단계 7: (2R)-tert-뷰틸 2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트

[0328] 

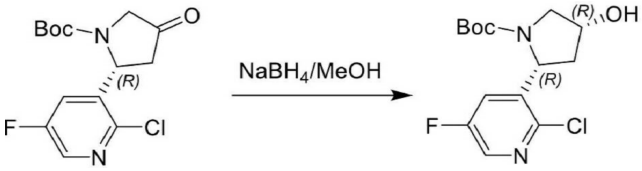

[0329] (2R)-tert-뷰틸 4-아세톡시-2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (3.5 g, 9.75 mmol)를 MeOH (48.8 ml)에 용해시킨 후, 2M NaOH (5.37 ml, 10.73 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 진공하에 용매를 제거하고 수성 층을 1N HCl으로 중성화시킨 후, EtOAc으로 세 차례 추출하였다. 조합된 유기층을 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하였다. 진공하에 용매를 제거하고 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-70% Hex/EtOAc)을 통해 정제하여 (2R)-tert-뷰틸 2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였다 (2.1 g, 6.63 mmol, 68.0 % 수율). LCMS: 317 M+H.

[0330] 단계 8: (R)-tert-뷰틸 2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-4-옥소피롤리딘-1-카복실레이트

[0331] 

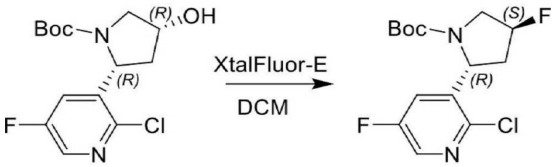

[0332] (2R)-tert-뷰틸 2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (2.1 g, 6.63 mmol)를 DCM (66.3 ml)에 용해시키고, $NaHCO_3$ (0.557 g, 6.63 mmol)를 첨가한 후 데스-마틴 페리오디난 (8.44 g, 19.89 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 물 (0.119 ml, 6.63 mmol)을 첨가한 후 데스-마틴 페리오디난 (8.44 g, 19.89 mmol)을 첨가하고 18 시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 pH를 ~7로 조정하고 DCM x3로 추출하였다. 유기층을 조합하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고 진공하에 용매를 제거하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-70% Hex/EtOAc)로 정제하여 (R)-tert-뷰틸 2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-4-옥소피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였다 (1.6 g, 5.08 mmol, 77 % 수율). LCMS: 315 M+H.

[0333] 단계 9: (2R,4R)-tert-뷰틸 2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트

[0334] 

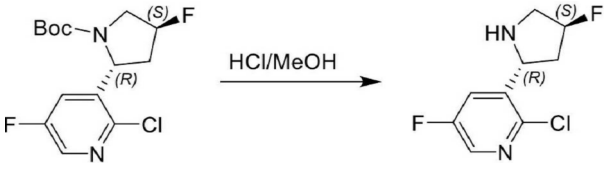

[0335] (R)-tert-뷰틸 2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-4-옥소피롤리딘-1-카복실레이트 (1.6 g, 5.08 mmol)를 에탄올 (33.9 ml)에 현탁시키고 0 ℃로 냉각하였다. $NaBH_4$ (0.096 g, 2.54 mmol)를 나누어 첨가하고 0 ℃에서 45 분간 교반하였다. 반응을 포화 $NH_4Cl$으로 천천히 퀜칭하고 실온으로 가온시킨 후, 용액을 DCM x3로 추출하였다. 유기층을 조합하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하였다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-70% Hex/EtOAc)를 통해 정제하여 (2R,4R)-tert-뷰틸 2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였다 (1.446 g, 4.57 mmol, 90 % 수율). LCMS: 317 M+H.

[0336] 단계 10: (2R,4S)-tert-뷰틸 2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트

[0337] 

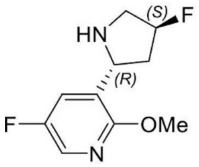

[0338] (2R,4R)-tert-뷰틸 2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 (1.0 g, 3.16 mmol)를 DCM (25 ml)에 용해시키고 -78 ℃로 냉각하였다. TEA-HF (1.098 ml, 9.47 mmol)를 첨가하고 10 분간 교반하였다. XtalFluor-E (1.446 g, 6.31 mmol)를 첨가하고, 10분 후 반응 혼합물을 아이스 배스로 옮기고 0 ℃로 가온시켰다. 2 시간 후 반응 혼합물을 DCM로 희석시키고 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 퀜칭하였다. 유기층을 분리하고, 진공하에 용매를 제거하였다. 잔여물을 ISCO (0-50% Hex/EtOAc; 12g 컬럼)를 통해 정제하여 백색 고체로서 (2R,4S)-tert-뷰틸 2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트를 수득하였다 (0.805 g, 2.53 mmol, 80 % 수율). LCMS: 319 M+H.

[0339] 단계 11: 2-클로로-5-플루오로-3-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)피리딘, HCl

[0340] 


[0341] (2R,4S)-tert-뷰틸 2-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트 (0.805 g, 2.53 mmol, 80 % 수율)를 EtOAc (5ml)에 용해시키고 4N HCl/다이옥세인 (3ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 에터로 세척하고, 고진공하에 밤새 건조하여, 회백색 고체로서 2-클로로-5-플루오로-3-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)피리딘, HCl을 수득하였다 (0.612 g, 2.399 mmol, 76 % 수율). LCMS: 219 M+H.

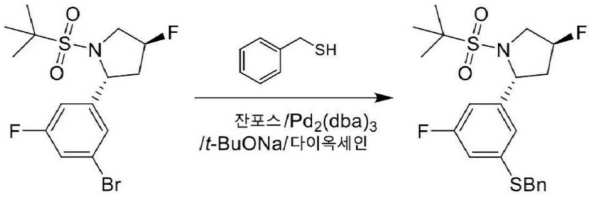
[0342] 5-플루오로-3-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-2-메톡시피리딘

[0343] 


[0344] 3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)벤즈아마이드와 동일한 방법으로, 5-플루오로-2-메톡시니코틴알데하이드를 2-클로로-5-플루오로니코틴알데하이드로 치환하여 5-플루오로-3-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-2-메톡시피리딘을 제조하였다.

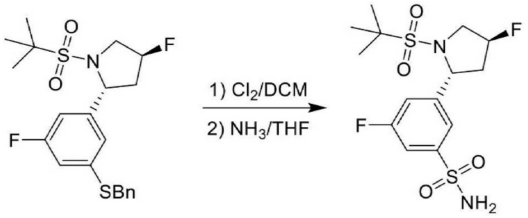
[0345] 3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)벤젠설폰아마이드

[0346] 단계 1: (2R,4S)-2-(3-(벤질싸이오)-5-플루오로페닐)-1-(tert-뷰틸설폰일)-4-플루오로피롤리딘

[0347] 

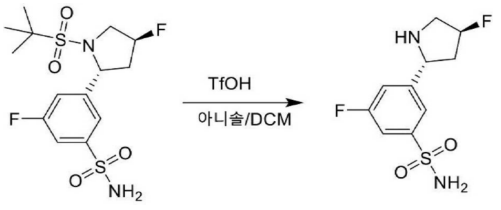

[0348] 다이옥세인 (3.00 mL) 중의 (2R,4S)-2-(3-브로모-5-플루오로페닐)-1-(tert-뷰틸설폰일)- 4-플루오로피롤리딘 (1.00 g, 2.62 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 *t*-BuONa (502.80 mg, 5.23 mmol, 2.00 당량), 페닐메테인싸이올 (649.82 mg, 5.23 mmol, 613.04 uL, 2.00 당량), 잔포스(Xantphos) (151.37 mg, 261.60 umol, 0.10 당량) 및 $Pd_2(dba)_3$ (239.55 mg, 261.60 umol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 $N_2$ 하의 80 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 혼합물을 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 20:1-8:1)로 정제하여 적색 오일로서 (2R,4S)-2-(3-(벤질싸이오)-5- 플루오로페닐)-1-(tert-뷰틸설폰일)-4-플루오로피롤리딘을 수득하였다 (700.00 mg, 1.64 mmol, 수율: 62.78%).

[0349] 단계 2: 3-((2R,4S)-1-(tert-뷰틸설폰일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-5- 플루오로벤젠설폰아마이드

[0350] 


[0351] 안정된 $Cl_2$ 기체 스트림을 0 ℃에서 6 분간 DCM (16.00 mL)/AcOH (8.00 mL)/$H_2O$ (4.00 mL) 중의 (2R,4S)-2-(3-(벤질싸이오)-5- 플루오로페닐)-1-(tert-뷰틸설폰일)-4-플루오로피롤리딘 (700.00 mg, 1.64 mmol, 1.00 당량) 의 혼합물을 통해 버블링시켰다. 6 분간 $N_2$ 기체를 살포하여 반응 혼합물을 소산시켰다. 다음으로, 수성 상의 pH가 9-10가 될 때까지 얻어진 비스-설폰일 클로라이드를 과량의 $NH_3 H_2O$ 로 처리하고 25 ℃로 가온하고 16 시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 DCM (20 mL * 3)로 추출하고, 유기층을 농축하여 황색 오일로서 3-((2R,4S)-1-(tert-뷰틸설폰일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-5-플루오로벤젠설폰아마이드를 수득하였다 (600.00 mg, 미정제).

[0352] 단계 3: 3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)벤젠설폰아마이드

[0353] 


[0354] -40 ℃에서 DCM (20.00 mL) 중의 TfOH (706.35 mg, 4.71 mmol, 415.50 uL, 3.00 당량)의 혼합물에 아니솔 (254.48 mg, 2.36 mmol, 254.48 uL, 1.50 당량)을 첨가한 다음, DCM (10.00 mL) 중의 3-((2R,4S)-1-(tert-뷰틸설폰일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-5- 플루오로벤젠설폰아마이드 (600.00 mg, 1.57 mmol, 1.00 당량)의 용액을 -40 ℃에서 0.1 시간에 걸쳐 혼합물에 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 25 ℃으로 가온하고 25 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC (PE:EtOAc = 1:1)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타냈다. 혼합물을 $K_2CO_3$ (100 mL) 수용액에 첨가하고 0.1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM로 추출하였다(100 mL*2). 물층을 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 혼합물을 DCM (10 mL*3)로 세척하고, 유기층을 농축하여 황색 오일로서 3-플루오로-5-((2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일) 벤젠설폰아마이드를 수득하였다 (300.00 mg, 미정제).

[0355] 또한 본 명세서에 개시된 화합물에 대해 획득한 NMR 및 LC MS 데이터를 하기에 나타낸다.

| 화합물 번호 | $^1$H NMR | MS (M+1) |
|---|---|---|
| 1 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.55 (br.s, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.83 (br.s, 1H), 6.69 (br.s, 1H), 6.24 (br.s, 1H), 5.55-5.43 (m, 2H), 4.25-4.16 (m, 2H), 2.95 (br.s, 1H), 2.40-2.26 (m, 1H) | 327 |
| 2 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (d, J = 48.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 37.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 50.9 Hz, 3H), 6.47 (d, J = 238.1 Hz, 1H), 5.74 - 5.24 (m, 2H), 4.26 (d, J = 123.1 Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.27 (d, J = 40.7 Hz, 1H) | 344 |
| 3 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.57-8.53 (m, 3H), 8.12 (br.s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.56 (br.s, 1H), 5.70 (br.s, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.38-4.24 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H) | 345 |
| 4 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.84 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (br.s, 1H), 5.60-5.57 (m, 1H), 5.49 (d, 1H, J = 52.4 Hz), 4.49-4.30 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H) | 345 |
| 5 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (br.s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.02 (br.s, 1.5H), 6.73 (br.s, 1.5H), 4.32 (br.s, 2H), 3.35 (br.s, 1H), 2.89 (br.s, 1.0H), 2.53 (br.s, 2H) | 350 |
| 6 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (d, J = 63.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 36.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 39.9 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 249.9 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 56.3 Hz, 1H), 5.34 (t, 1H), 4.54 - 4.04 (m, 3H), 2.98 - 2.66 (m, 1H), 2.21 (d, J = 42.5 Hz, 1H) | 351 |

[0356]

| | | |
|---|---|---|
| 7 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.73 (dd, J = 59.6, 7.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 41.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 42.4 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 6.76-6.13 (m, 1H), 5.64 - 5.24 (m, 2H), 4.42-4.15 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.94 - 2.65 (m, 1H), 2.25 (dt, J = 40.8, 10.7 Hz, 1H) | 357 |
| 8 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.73 (dd, J = 36.6, 7.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 30.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 38.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.50 (m, 1H), 6.73-6.25 (m, 1H), 5.50 (dd, J = 53.0, 21.0 Hz, 1H), 5.36 - 5.12 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 21.7, 13.8 Hz, 1H), 4.21 - 3.95 (m, 1H), 3.41 (d, 3H), 2.86 - 2.54 (m, 1H), 2.29 (m, 1H) | 357 |
| 9 | $^1$H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 9.3, 1.9 Hz, 1H), 6.79 - 6.51 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.57 - 5.17 (m, 2H), 4.14 (d, J = 36.3 Hz, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.24 (dddd, J = 40.9, 14.6, 9.4, 3.7 Hz, 1H) | 360 |
| 10 | $^1$H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.57 (s, 1H), 8.26 - 8.04 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.68 - 5.36 (m, 2H), 4.20 (d, J = 36.4 Hz, 2H), 2.38 - 2.14 (m, 2H) | 361 |
| 11 | $^1$H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.42 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (dt, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.51 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.18 (d, J = 36.7 Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.27 (dddd, J = 40.8, 13.9, 9.3, 3.7 Hz, 1H) | 369 |
| 12 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.81 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.12 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7. | 369 |

| | | |
|---|---|---|
| | 54 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.52-5.39 (m, 2H), 4.47-4.29 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.29-2.12 (m, 1H) | |
| 13 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.54-8.43 (m, 1H), 8.10 (br.s, 1H), 6.96-6.77 (m, 3H), 5.51-5.38 (m, 2H), 4.05 (br.s, 5H), 2.83 (br.s, 1H), 2.20-2.03 (m, 1H) | 374 |
| 14 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.35 (br.s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.17 (br.s, 1H), 5.42 (d, 1H, J = 52.4 Hz), 5.23 (br.s, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 2.91 (br.s, 1H), 2.31-2.17 (m, 1H), 1.47 (d, 6H, J = 3.6 Hz). | 384 |
| 15 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.76 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.55-5.39 (m, 2H), 4.45-4.33 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.30-2.16 (m, 1H) | 387 |
| 16 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34 (br.s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 6.39 (br.s, 1H), 5.55-5.36 (m, 4H), 4.20-4.03 (m, 2H), 2.93 (br.s, 1H), 2.29-2.15 (m, 1H). | 405 |
| 17 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.49 (br.s, 1H), 8.08 (br.s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.67 (br.s, 1H), 5.52 (br.s, 2H), 5.46 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.17 (br.s, 1H), 4.09 (br.s, 1H), 4.87 (br.s, 1H), 2.32-2.16 (m, 1H) | 410 |
| 18 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.37 (br.s, 1H), 8.10 (br.s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (br.s, 1H), 7.30 (br.s, 1H), 6.66 (br.s, 0.5H), 6.17 (br.s, 0.5H), 5.51-5.38 (m, 2H), 4.53 (br.s, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.46 | 413 |

| | | |
|---|---|---|
| | -3.45 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H). | |
| 19 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.39 (br.s, 1H), 8.12 (br.s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (br.s, 1H), 7.32 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.68 (br.s, 0.5 H), 6.19 (br.s, 0.5H), 5.52-5.39 (m, 2H), 4.62 (br.s, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.21 (d, 2H, J =6.8 Hz), 2.95 (br.s, 1H), 2.36-2.20 (m, 1H), 1.10-1.07 (m, 1H), 0.50 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 0.26 (d, 2H, J = 4.4 Hz). | 423 |
| 20 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ ppm 8.38 (br.s, 1H), 8.11 (br.s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (br.s, 1H), 7.31 (d, 1H, $J$ = 9.2 Hz), 6.67-6.62 (m, 0.5H), 6.18 (br.s, 0.5H), 5.45 (d, 1H, $J$ = 52.8 Hz), 5.38 (br.s, 1H), 4.60 (br.s, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.36 (br.s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.34-2.18 (m, 1H). | 383.1 |
| 21 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ ppm 8.41 (br.s, 1H), 8.09 (br.s, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.05 (br.s, 1H), 6.66 (br.s, 0.5H), 6.18 (br.s, 0.5H), 5.43 (d, 1H, $J$ = 52.4 Hz), 5.36 (br.s, 1H), 4.54 ( br.s, 0.5H), 4.19-4.05 (m, 1.5H), 3.08-2.88 ( m, 7H), 2.32-2.18 (m, 1H). | 397.1 |
| 22 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ ppm 8.51-8.33 (m, 1H), 8.13-8.04 (m, 1H), 7.55 (br.s, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.67-6.28 (m, 1H), 5.63-5.59 (m, 1H), 5.44 (d, 1H, $J$ = 52.8 Hz), 4.58-4.27 (m, 1H), 4.16-3.97 (m, 1H), 2.97 (br.s, 1H), 2.41-2.24 (m, 1H). | 369.0 |

[0357] 1 mM ATP으로 NTRK1 야생형 검정

[0358] 384-웰 플레이트의 각각의 웰에, 화합물의 용량화된 농도 시리즈 (1% DMSO 최종 농도)의 존재 또는 부재하에서 1-2 μM CSKtide (Tuft's University 또는 Anaspec; FITC-AHA-KKKKD DIYFFFG-NH2) 및 1 mM ATP와 함께 전체 12.5 μL의 완충액 (100 mM HEPES pH 7.5, 0.015% Brij 35, 10 mM $MgCl_2$, 1mM DTT)에서, 1 nM - 1.5 nM의 야생형 NTRK1 효소 (BPS Bioscience; 40280)를 25℃에서 60 분간 배양하였다. 70 μL의 중단 완충액 (100 mM HEPES pH 7.5, 0.015% Brij 35, 35 mM EDTA 및 0.2%의 Coating Reagent 3 (Caliper Lifesciences))를 첨가하여 반응을 중단하였다. 다음으로, 플레이트를 Caliper EZReader 2 상에서 판독하였다 (프로토콜 세팅: -1.7 psi, 업스트림 전압 -500, 다운스트림 전압 -3000, 샘플 첨가 35초 후). 데이터를 0% 및 100% 저해 대조군에 대해 정규화하고, CORE LIMS에서 4-파라미터 적합성을 사용하여 $IC_{50}$을 계산하였다.

[0359] NTRK 야생형 및 G595R 돌연변이 세포 검정 프로토콜

[0360] TPM3-NTRK1 융합 단백질을 보유하는 KM12 야생형 대장암 세포주를 National Cancer Institute (NCI)로부터 입수하였다. 이러한 세포주는 성장 및 생존에 대해 NTRK 융합 단백질로부터 유래한 NTRK 활성에 의존하는 것으로 앞서 나타났다. DNA 메틸화제를 사용하여 야생형 KM12를 돌연변이화하고, 이후 공지된 고농도의 NTRK 저해제 (크리조티닙)에 대한 만성 노출에 내성을 가지는 클론을 선택함으로써 KM12 Cliff (G595R) 세포주를 생성하였다. 먼저 세포를 완전 배지 (10% FBS 및 1% pen/strep) 내 1000 세포/웰에서 384-웰 플레이트 내에 플레이팅하고 밤새 37 $^0$C에서 배양하였다. 이후 Bravo 액체 취급 시스템을 사용하여 다양한 농도로 시험 물품을

세포에 투여했다. 농도는 25uM 내지 9.5pM (4 배 희석액, 총 10개 농도) 범위이었다. 각각의 화합물을 플레이트당 두 번씩 사용하였다. 성장 저해에 대한 음성 및 양성 대조군으로서 각각의 플레이트 상에 DMSO 및 스타우로스포린 (25uM)를 포함시켰다. 투여 72 시간 후, CellTiter-Glo (Promega)을 사용하여 검정 플레이트를 전개시키고 얻어진 발광도를 Envision 플레이트 판독기 상에서 판독하였다. $IC_{50}$ 측정치를 4-파라미터 커브 피팅 알고리즘을 사용하여 계산하였다.

[0361] 하기 표는 상기 기재된 생물학적 검정으로부터 획득한 결과를 요약한다. 활성을 나타내기 위해 다음의 기호를 사용한다: A < 10.00 nM; B = 10.01-100.0 nM; C = 100.01-1000.0 nM; 및 D > 1000.1 nM.

| 화합물 번호 | NTRK1 $IC_{50}$ (nM) | KM12 $IC_{50}$ (nM) | G595R-KM12 I $C_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|
| 1 | A | A | B |
| 2 | A | A | A |
| 3 | B | B | C |
| 4 | A | A | A |
| 5 | B | B | C |
| 6 | A | A | A |
| 7 | A | A | A |
| 8 | B | B | C |
| 9 | A | A | A |
| 10 | A | A | A |
| 11 | A | A | B |
| 12 | A | A | A |
| 13 | A | A | A |
| 14 | B | B | C |
| 15 | A | B | B |
| 16 | A | B | B |
| 17 | A | A | A |
| 18 | B | B | B |
| 19 | A | B | B |
| 20 | B | B | B |
| 21 | B | B | C |
| 22 | B | B | C |

[0362]

[0363] 참조에 의한 통합

[0364] 본 명세서에 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별 간행물 또는 특허가 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함되도록 지시된 바와 같이 본 명세서에 참조 문헌으로 인용된다.

[0365] 균등물

[0366] 당업자는 일상적인 실험을 사용하여 본 명세서에 기재된 발명의 특정 구체예에 대한 다수의 균등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것 이다. 이러한 균등물은 특허 청구 범위에 의해 포함되는 것으로 의도된다